



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Efectividad del tratamiento antiproteinúrico del enalapril y losartán en pacientes con nefropatía diabética en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, en el periodo agosto – octubre 2017

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Eduardo André EVANGELISTA TENORIO

ASESOR

María Rosario CARREÑO QUISPE

Lima, Perú

2018



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Evangelista E. Efectividad del tratamiento antiproteinúrico del enalapril y losartán en pacientes con nefropatía diabética en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, en el periodo agosto – octubre 2017 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2018.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

**"EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIPROTEINÚRICO DEL ENALAPRIL Y
LOSARTÁN EN PACIENTES CON NEFROPATÍA DIABÉTICA EN EL SERVICIO DE
NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL PNP LUIS N. SÁENZ, EN EL PERIODO
AGOSTO - OCTUBRE 2017"**

Que presenta el Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

EDUARDO ANDRÉ EVANGELISTA TENORIO

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

Aprobado, Con Mención, 19 (Diecinueve)

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 21 de diciembre de 2018.

Dr. Victor Crispin Pérez
Presidente

Med. José Ángel Mercedes Ortiz Rodríguez
Miembro

Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa
Miembro

Mg. Francisco Javier María Ramírez Cruz
Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico con mucho cariño

A DIOS

Quien, junto a mi tío César, guían mi camino en esta hermosa profesión, dándome fuerzas para seguir adelante y no claudicar ante cualquier adversidad que se pueda presentar.

A MIS PADRES

Julia y Antonio, quienes con inmenso amor me cobijaron en largas noches de estudio. En reconocimiento a su abnegada labor de brindarme siempre lo mejor, con mucha dedicación y esfuerzo, a lo largo de toda mi vida.

A MI HERMANO

José Antonio, quien con su gran ejemplo me inspira a seguir adelante y superarme cada día. A él, el mayor de mis agradecimientos por siempre guiarme por el mejor camino que un hermano pueda desear.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, mi alma mater; y a la Facultad de Farmacia y Bioquímica, mi segundo hogar; en cuyas aulas me formé durante estos seis años; brindándome las mejores armas para enfrentar la vida profesional.

A la Q.F. Rosario Carreño, asesora del presente trabajo, por su tiempo, dedicación, asesoramiento constante y desinteresada colaboración durante la elaboración de este estudio, sin los cuales no se hubiera podido realizar este trabajo.

A la Dra. Emma Caldas, una referencia en mi vida no solamente profesional sino personal; mi vida profesional tiene sin duda su marca e influencia. Quien me abrió las puertas del servicio de Farmacia Clínica y encaminó mis primeros pasos en esta rama de la farmacia que hoy se ha convertido en mi verdadera pasión. Por su desinteresado apoyo en las etapas iniciales del presente trabajo y por sus sabios consejos que moldearon mis inicios en mi etapa profesional.

Al Q.F. Esp. Víctor Reynaldo Herencia Torres, por su incondicional apoyo, valiosa colaboración y orientación en la realización de este trabajo, resolviendo todas las dudas e inquietudes a lo largo de esta investigación y despertando en mí el interés por la investigación.

Al Servicio de Farmacia Clínica, al Servicio de Nefrología, el Departamento de Farmacia, la Oficina de Docencia, Investigación y Capacitación del Hospital Nacional PNP, por el gran apoyo, orientación brindada y tiempo dedicado durante la captación de los pacientes; todo lo cual ha permitido la realización del presente trabajo.

A Liz Zagastizabal, por su inmenso cariño, inquebrantable paciencia y confianza e incondicional apoyo brindado en todo momento.

A los distinguidos miembros del Jurado examinador y calificador: Dr. Víctor Crispín Pérez, MG. Francisco Javier María Ramírez Cruz, Med. José Ángel Mercedes Ortiz Rodríguez, Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa. Que, con sus observaciones y sugerencias, hicieron de esta tesis un mejor trabajo científico y aporte para el conocimiento del bien común.

Para todos, mi eterno agradecimiento...

RESUMEN

Objetivo: Determinar la efectividad del tratamiento antiproteinúrico del enalapril y el losartán, y al compararlos, determinar la mejor alternativa terapéutica para los pacientes con nefropatía diabética en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz. **Pacientes y métodos:** Este estudio corresponde a un diseño experimental, comparativo. Se evaluaron 28 pacientes, de ambos sexos, de 44 años a 63 años, con diabetes mellitus tipo 2 y proteinuria mayor a 30 mg/día. Recibieron tratamiento antiproteinúrico con enalapril 10 mg/día y losartán 50 mg/día durante 12 semanas, divididos en dos grupos conformados por 14 pacientes cada uno. **Resultados:** En el grupo Losartán, la reducción de la proteinuria fue superior al 25% en 9 pacientes (27.83%-42%), a diferencia del grupo Enalapril en el que dicha reducción ocurre en 8 pacientes (26.56%-39.64%). En el grupo Enalapril, 4 variables presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a sus controles basales: proteinuria de 24 horas (203.9 ± 48.08 a 146.6 ± 36.54), HbA1c (6.892 ± 0.40 a 6.828 ± 0.26), PAM (89.28 ± 1.953 a 86.92 ± 0.725) y el efecto antiproteinúrico (12.43 ± 5.350 a 26.13 ± 5.393), a diferencia del grupo Losartán que presentó 3 variables con diferencias estadísticamente significativas: proteinuria de 24 horas (210.2 ± 31.1 a 157.1 ± 28.5), HbA1c (13.16 ± 12.5 a 6.728 ± 0.70) y el efecto antiproteinúrico (15.79 ± 6.142 a 28.82 ± 3.704). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la proteinuria de 24 horas, la HbA1c y el efecto antiproteinúrico, entre ambos tratamientos. Se realizó el cálculo del Odds Ratio con intervalo de confianza del 95%. Los pacientes tratados con Losartán presentaron 1.34 veces más efectividad de tratamiento antiproteinúrico que con Enalapril (OR=1.34 IC95% [0.29-6.18]). Se evidenció una elevada tasa de adherencia al tratamiento antiproteinúrico en ambos grupos de estudio. **Conclusiones:** Enalapril y Losartán fueron efectivos como tratamiento antiproteinúrico en 57.14% y 64.29% de 14 pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética, respectivamente. No existieron diferencias significativas entre la efectividad del tratamiento antiproteinúrico con enalapril o losartán, siendo ambos medicamentos una excelente alternativa terapéutica para los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética en el servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz.

Palabras clave: Efectividad, tratamiento antiproteinúrico, Enalapril, Losartán, nefropatía diabética, proteinuria.

ABSTRACT

Objective: To determine the effectiveness of the antiproteinuric treatment of enalapril and losartan, and by comparing them, to determine the best therapeutic alternative for patients with diabetic nephropathy in the Nephrology Service of the National Hospital PNP Luis N. Sáenz. **Patient and methods:** This study corresponds to a comparative experimental design. We evaluated 28 patients, of both sexes, from 44 to 63 years old, with diabetes mellitus type 2 and proteinuria greater than 30 mg/day. They received antiproteinuric treatment with enalapril 10 mg / day and losartan 50 mg/day for 12 weeks, divided into two groups with 14 patients each. **Results:** In the losartan group, the reduction in proteinuria was greater than 25% in 9 patients (27.83% -42%), a difference in the group in which it was reduced in 8 patients (26.56% - 39.64%). In the Enalapril group, 4 statistically significant differentiated variables with respect to their reference controls: 24-hour proteinuria (203.9 ± 48.08 to 146.6 ± 36.54), HbA1c (6.892 ± 0.40 to 6.828 ± 0.26), MAP (89.28 ± 1.953 a) 86.92 ± 0.725) and the antiproteinuric effect (12.43 ± 5.350 to 26.13 ± 5.393), a difference of the Losartan group that presented 3 variables with statistically significant differences: 24-hour proteinuria (210.2 ± 31.1 to 157.1 ± 28.5), HbA1c (13.16 ± 12.5 to 6.728 ± 0.70) and the antiproteinuric effect (15.79 ± 6.142 to 28.82 ± 3.704). No statistically significant differences were found between the 24-hour proteinuria, HbA1c and the antiproteinuric effect, between both treatments. The Odds Ratio was calculated with a confidence interval of 95%. Patients treated with Losartan were published 1.34 times more than antiproteinuric therapy than with enalapril (OR = 1.34 IC95% [0.29-6.18]). A high adherence rate to antiproteinuric treatment was evidenced in both study groups. **Conclusions:** Enalapril and Losartan were effective as antiproteinuric therapy in 57.14% and 64.29% of 14 diabetic patients type 2 with diabetic nephropathy, respectively. There were no significant differences in the antiproteinuric treatment with enalapril or losartan, since both constitute an excellent therapeutic alternative for type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy in the Nephrology service of the National Hospital PNP Luis N. Sáenz.

Keywords: Effectiveness, antiproteinuric therapy, Enalapril, Losartan, diabetic nephropathy, proteinuria.

ÍNDICE

Lista de abreviaturas	
Índice de figuras	
Índice de tablas	
Índice de anexos	Pág.
I. Introducción	1
1.1 Objetivos	3
1.2 Hipótesis	3
II. Generalidades	4
2.1 Antecedentes	4
2.2 Marco Teórico	7
2.2.1 Diabetes mellitus tipo 2	7
2.2.2 Complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2	8
2.2.2.1 Complicaciones macrovasculares	
2.2.2.2 Complicaciones microvasculares	
2.2.3 Nefropatía diabética	12
2.2.3.1 Definición	
2.2.3.2 Clasificación	
2.2.4 Tratamiento de la nefropatía diabética	18
2.2.4.1 Manejo de la nefropatía diabética	
2.2.4.2 Bloqueo del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona	
2.2.4.2.1 IECA	
2.2.4.2.2 ARA	

2.2.5 Adherencia al tratamiento	29
2.2.5.1 Test Haynes-Sackett	
2.2.5.2 Test de Morisky-Green-Levine	
III. Metodología	32
IV. Resultados	42
4.1 Controles Basales	
4.2 Seguimiento de los pacientes	
4.3 Variación del IMC/PAM	
4.4 Variación de los perfiles renal, hepático y lipídico	
4.5 Variación de la diabetes mellitus tipo 2	
4.6 Determinación del efecto antiproteinúrico	
4.7 Comparación de la efectividad de los tratamientos antiproteinúricos	
4.8 Medición de la adherencia al tratamiento	
4.9 Análisis estadístico	
V. Discusión	64
VI. Conclusiones	75
VII. Recomendaciones	76
VIII. Referencias bibliográficas	77
IX. Anexos	88

LISTA DE ABREVIATURAS

ARA: Antagonistas de los receptores de la angiotensina.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HDL: High density lipoprotein.

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IMC: Índice de masa corporal.

LDL: Low density lipoprotein.

PAM: Presión arterial media.

SRAA: Sistema renina – angiotensina – aldosterona.

TGO: Transaminasa glutámico oxalacética.

TGP: Transaminasa glutámico pirúvica.

ÍNDICE DE FIGURAS	Pág.
Figura 1. Etapas de la nefropatía diabética.	15
Figura 2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esquema Funcional.	23
Figura 3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esquema del bloqueo dual clásico.	25
Figura 4. Mecanismo funcional de los ARA II.	28
Figura 5. Variación del IMC según tratamiento.	45
Figura 6. Variación de la PAM según tratamiento.	45
Figura 7. Variación de la urea según tratamiento.	46
Figura 8. Variación de la creatinina según tratamiento.	46
Figura 9. Variación de la depuración de creatinina según tratamiento.	47
Figura 10. Variación de la proteinuria de 24 horas según tratamiento.	47
Figura 11. Variación de la TGO según tratamiento.	48
Figura 12. Variación de la TGP según tratamiento.	48
Figura 13. Variación de la albúmina según tratamiento.	49
Figura 14. Variación de las proteínas totales según tratamiento.	49
Figura 15. Variación del colesterol total según tratamiento.	50
Figura 16. Variación de triglicéridos según tratamiento.	50
Figura 17. Variación del LDL según tratamiento.	51
Figura 18. Variación del HDL según tratamiento.	51
Figura 19. Variación de la glucosa preprandial según tratamiento.	52
Figura 20. Variación de la HbA1c según tratamiento.	52
Figura 21. Variación del efecto antiproteinúrico durante el tratamiento con enalapril por paciente.	55
Figura 22. Comportamiento del efecto antiproteinúrico durante el tratamiento con enalapril.	55
Figura 23. Variación del efecto antiproteinúrico durante el tratamiento con losartán por paciente.	56
Figura 24. Comportamiento del efecto antiproteinúrico durante el tratamiento con losartán.	56

Tabla 1. Características basales de los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética en tratamiento con Enalapril y Losartán en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, agosto-octubre 2017.	42
Tabla 2. Resultados basales de laboratorio de los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética en tratamiento con Enalapril y Losartán en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz agosto-octubre 2017.	43
Tabla 3. Variación del IMC y la PAM de los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética durante el tratamiento con Enalapril y Losartán en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz agosto-octubre 2017.	44
Tabla 4. Variación de los resultados de laboratorio de los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética durante el tratamiento con Enalapril y Losartán en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, agosto-octubre 2017.	44
Tabla 5. Efecto antiproteinúrico de los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética durante el tratamiento con Enalapril en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, agosto-octubre 2017.	53

Tabla 6. Efecto antiproteinúrico de los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética durante el tratamiento con Losartán en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, agosto-octubre 2017.	54
Tabla 7. Resultados del test de Test Haynes-Sackett según tratamiento	59
Tabla 8. Resultados del test de Morisky-Green-Levine según tratamiento	60
Tabla 9. Variables estadísticamente significativas durante el tratamiento con Enalapril y Losartán.	62
Tabla 10. Comparación de variables significativas entre el grupo Enalapril y el grupo Losartán.	63
Tabla 11. Prueba de normalidad según tratamiento.	91
Tabla 12. Comparación de los resultados de laboratorio evaluados durante el tratamiento con Enalapril.	94
Tabla 13. Comparación de los resultados de laboratorio evaluados durante el tratamiento con Losartán.	95
Tabla 14. Comparación de variables significativas entre el grupo Enalapril y el grupo Losartán.	96

ÍNDICE DE ANEXOS	Pág.
Anexo 1: Ficha de Anamnesis Farmacológica	88
Anexo 2: Test de cumplimiento autocomunicado o Test de Haynes–Sackett	89
Anexo 3: Test de Morisky–Green–Levine	89
Anexo 4: Consentimiento Informado	90
Anexo 5: Prueba de hipótesis	91

I. INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética es la causa número uno de la enfermedad renal terminal¹ y el patrón implica una microalbuminuria que progresa a macroalbuminuria y es seguida por disminución progresiva de la función renal que conduce a enfermedad renal terminal. Alrededor del 25-35% de los pacientes con diabetes y función renal disminuida tienen normoalbuminuria o microalbuminuria, mientras que entre 10-20% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 progresan a enfermedad renal terminal^{2,3}.

En los diabéticos, la nefropatía diabética aumenta la mortalidad en 10 años, en comparación con los diabéticos sin nefropatía diabética; y al menos 6 veces en comparación con individuos sanos no diabéticos de la misma edad⁴.

La microalbuminuria es el mejor valor predictivo para morbilidad y mortalidad por enfermedad renal y cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2⁵.

La terapia estándar actual para reducir la proteinuria y disminuir la pérdida de función renal en pacientes con nefropatía diabética consiste en el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA).

Se alentó el uso de bloqueadores del sistema renina - angiotensina - aldosterona en pacientes con nefropatía diabética si presentan nefropatía incipiente, debido a sus actividades renoprotectoras y cardioprotectoras, consiguiendo una menor morbimortalidad a largo plazo a comparación con los pacientes que no las usaban⁶.

Hasta hace poco, los IECA se consideraban como la primera opción para la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) en diabéticos debido a sus efectos cardioprotectores superiores en comparación con los ARA⁷.

Diversos autores manifiestan que no se cuenta con información científica actualizada que compare los efectos antiproteinúricos de IECA y ARA⁸, ni que demuestren una relación riesgo/beneficio favorable con nuevos enfoques terapéuticos prometedores⁹.

Estas investigaciones sugieren que los pacientes con nefropatías proteinúricas podrían tener una respuesta antiproteinúrica similar entre el tradicional bloqueo del SRAA con IECA o ARA. Sin embargo, en Perú no existe ningún estudio sobre los efectos antiproteinúricos del enalapril y el losartán.

En el Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz se prescribe enalapril o losartán como terapia antiproteinúrica de manera aleatoria y a criterio de cada médico tratante, sin tener un protocolo definido en el Servicio de Nefrología, siendo necesario determinar la efectividad del tratamiento antiproteinúrico con enalapril y con losartán, comparar los efectos para determinar la mejor alternativa terapéutica y asegurar el aprovechamiento de los efectos renoprotectores de estos medicamentos en pacientes con nefropatía diabética en el Servicio de dicho hospital.

1.1 Objetivos

Objetivo General

Determinar la efectividad del tratamiento antiproteinúrico del enalapril y el losartán en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética en el servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz.

Objetivos Específicos

- Determinar el efecto antiproteinúrico del enalapril en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética.
- Determinar el efecto antiproteinúrico del losartán en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética.
- Comparar la efectividad del tratamiento antiproteinúrico entre enalapril y losartán en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética.

1.2 Hipótesis

La efectividad del tratamiento antiproteinúrico con enalapril en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética no será igual que la efectividad del tratamiento antiproteinúrico con losartán en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética.

II. GENERALIDADES

2.1 Antecedentes

Los casos de nefropatía diabética han aumentado en los últimos 20 años y se la considera como la primera causa de enfermedad renal crónica en el mundo, con el aumento de los costos derivados de su atención¹⁰. Conforme progresa la gravedad de la enfermedad y representan un reto para economías como la peruana donde la cobertura para la atención de los pacientes con enfermedad renal crónica es limitada^{11,12}. Debido a ello, el estudio del perfil epidemiológico de los pacientes diabéticos y con nefropatía diabética es imperativo en países con recursos de salud limitados como el Perú.

La referencia de los pacientes diabéticos para evaluación renal es tardía, como lo determinó Loza C. et al, en 87 pacientes referidos entre enero 2011 a enero 2012 en un hospital público de Lima. El 4.11% tenían enfermedad renal crónica en estadio V, 64.38% en estadio IV, 21.92% en estadio III, 9.59% en estadio II y ninguno en estadio I, recomendando una referencia temprana de estos pacientes¹³. Se afirma que el compromiso renal es sub evaluado en Perú¹⁴ y que la prevención secundaria constituye una medida complementaria en el manejo multidisciplinario de la diabetes para disminuir el impacto en la morbilidad^{15,16} cuando alcanza al estadio terminal.

En Perú existen reportes sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el Perú, otorgadas por la Sociedad Peruana de Endocrinología¹⁷, MINSA¹⁸ y ESSALUD¹⁹, pero no sobre la nefropatía diabética. Siendo necesaria una guía especializada sobre las complicaciones macro y microvasculares de la

diabetes mellitus y sobre la nefropatía diabética, principal complicación microvascular que aqueja a la población peruana.

Las directrices de la American Diabetes Association, recomiendan un IECA o un ARA para el tratamiento de pacientes con nefropatía diabética. Hasta hace poco, los IECA se consideraban como la primera opción para la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona en diabéticos debido a sus efectos cardioprotectores superiores en comparación con los ARA²⁰.

Los ensayos a corto plazo en adultos han demostrado en los ARA una eficacia antiproteinúrica y efecto renoprotector independientes de la reducción de la presión arterial, sin reducir la tasa de filtración glomerular y menos efectos adversos que con el uso de IECA²⁰. Los ensayos en diabéticos tipo 2 muestran que los ARA son también eficaces para retrasar la progresión de la enfermedad renal. Los modelos de estudios en animales han demostrado que losartán previene significativamente la proteinuria y la glomeruloesclerosis y sin aún tener acción significativa sobre la presión arterial²¹.

Recientemente, el ensayo ONTARGET confirmó que un ARA (Telmisartán 80 mg/día) es tan eficaz como un IECA (Ramipril 10 mg/día) en la reducción de la microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 2²².

El losartán, el primer fármaco de los ARA, ha demostrado que reduce la proteinuria de manera eficaz, basándose en los resultados de dosis-respuesta en pacientes diabéticos con niveles bajos de albuminuria²³. Barry M. Brenner et al²⁴, indicaron losartán en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía. El estudio dio como resultado una reducción del 28% en el riesgo de enfermedad renal terminal, redujo

en un 25% la incidencia de duplicación de la concentración sérica de creatinina y el nivel de proteinuria disminuyó en un 35%, en comparación con el grupo placebo. Gozewijn D. et al²⁵, demostraron la dosis adecuada de losartán para el tratamiento antiproteinúrico. Después de determinar un período basal, se realizó cinco períodos de prueba con una dosis diaria de losartán de 50 mg, 100 mg y 150 mg y una recuperación sin losartán. Al final de cada período se midió la proteinuria y la presión arterial media. Las dosis consecutivas de losartán tuvieron respuesta antihipertensiva similar. La respuesta antiproteinúrica óptima se alcanzó a 100 mg de losartán. La dosis de 50 mg fue menos eficaz, y la dosis de 150 mg no fue más eficaz. Por ende, se concluyó que una dosis de 100 mg de losartán es óptima para la reducción de la proteinuria en pacientes diabéticos con proteinuria.

De igual manera losartán ha sido estudiado en casos aislados. En 1986, se reportó el caso de una niña de 16 años con valores de creatinina sérica de 1.6 mg/dl y proteinuria de 700 mg/día. En los tres meses posteriores se evidencia que la excreción urinaria de proteínas fue en aumento, iniciándose terapia con losartán 50mg/día. La proteinuria experimentó un descenso progresivo por debajo de 500 mg/día dentro de los 6 meses posteriores, de igual manera la función renal se mantuvo estable con una creatinina sérica entre 1.5 mg/día y 1.9 mg/día.

Tylicki et al²⁶, en el año 2002 compararon el efecto de 3 meses de tratamiento con dosis pequeñas de losartán y enalapril sobre la proteinuria y la función renal. Determinaron la excreción proteica urinaria y la depuración de creatinina. La depuración de creatinina basal fue semejante en todos los enfermos. El tratamiento con enalapril se acompañó de un descenso de la depuración de

creatinina luego de una semana de tratamiento y hacia el final del estudio. Al inicio la excreción proteica urinaria fue semejante en todos los participantes, a los 3 meses se registró un descenso importante y similar en todos los enfermos. La proteinuria se redujo en un 25.35 % en los pacientes tratados con losartán y en un 45.1% en aquellos tratados con enalapril, diferencia que no fue estadísticamente significativa.

2.2 Marco Teórico

2.2.1 Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una compleja alteración metabólica caracterizada por una combinación de resistencia a la insulina y alteración en la secreción de la misma. Ambos mecanismos tienen una base genética múltiple (asociación de diferentes polimorfismos)²⁷ y un componente ambiental (obesidad abdominal, sedentarismo, etc.)²⁸. Además, diversas alteraciones hormonales, como la reducción de hormonas con acción incretina, el aumento de la secreción de glucagón y otras, participan en el desarrollo de la diabetes.

Su prevalencia ha aumentado en las últimas cuatro décadas, pasando de 153 millones de personas diabéticas en el mundo en el año 1980 a 382 millones en el año 2013^{29,30}, estimándose que aumentará a 552 millones para el año 2035³¹, incluidos cerca de 183 millones de personas con diabetes no diagnosticada.

La diabetes mellitus tipo 2 afecta a más del 7% de la población, y su incidencia se está incrementando especialmente en los países en desarrollo y entre la población adolescente³².

Etiológicamente su desarrollo se relaciona con los estilos de vida, la edad, el sexo, la etnia/raza y los antecedentes familiares de Diabetes mellitus tipo 2, presentando las personas con antecedentes familiares entre un 40% a un 70% más riesgo de desarrollar esta enfermedad en comparación con aquellos sin antecedentes^{33,34}.

La diabetes mellitus es considerada un problema de salud pública mundial³⁵ que representa una carga considerable para los sistemas de salud de América Latina y el Caribe^{36,37}. Esta carga no solo se refiere a aspectos económicos, sino sobre todo a la pérdida de calidad de vida de la población debido al aumento de las complicaciones tardías, dentro de las que se encuentra la nefropatía diabética³⁸.

El adecuado control metabólico es esencial para prevenir la aparición de las complicaciones microvasculares y macrovasculares que son, en última instancia, el origen principal de la morbilidad³⁹.

2.2.2 Complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2

La calidad de vida de las personas con diabetes está determinada por la evolución de las complicaciones crónicas micro y macrovasculares⁴⁰, las de origen microvascular causan discapacidad y pérdida de la calidad de vida, mientras que las de origen macrovascular son la causa de muerte en 80% de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

Desde el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study se acepta que el 50% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentan complicaciones micro y macrovasculares en el momento del diagnóstico⁴¹. Sin embargo, en los últimos años ha habido cambios importantes en el diagnóstico y seguimiento de estos

pacientes. Así, estudios transversales poblacionales demuestran que este porcentaje podría ser menor en cuanto a las complicaciones microvasculares: retinopatía 20%, microalbuminuria 27%⁴².

Estas complicaciones son debidas al efecto sostenido de la hiperglicemia y, por tanto, su incidencia aumenta de forma proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad, sin embargo, al ser la diabetes una enfermedad insidiosa, silente y con un largo periodo preclínico, no es inusual que en el momento del diagnóstico el paciente presente complicaciones crónicas e incluso que sean la primera manifestación de la diabetes⁴³.

Según las recomendaciones actuales de la American Diabetes Association, se debe efectuar una evaluación sobre la presencia de complicaciones macro y microvasculares en todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el momento del diagnóstico, así como en todos los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 de más de 5 años de evolución desde el diagnóstico. Habitualmente, el paciente con diabetes debe desplazarse por las diferentes consultas del hospital, centros de atención primaria, laboratorios, etc., con el fin de efectuar dichas exploraciones. Como consecuencia, se aumenta el riesgo de incumplimiento de visitas y, por tanto, también aumenta la probabilidad de infra diagnóstico de las complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes y de otros factores de riesgo cardiovascular. Diferentes estudios han demostrado que la detección precoz de complicaciones micro y macrovasculares permite disminuir la progresión de la misma y, por tanto, mejorar la calidad de vida de los pacientes con diabetes, así como disminuir la mortalidad de origen cardiovascular⁴⁴.

Es por esta razón que la detección precoz y el tratamiento temprano de las complicaciones crónicas es uno de los objetivos más importantes que los profesionales de la salud deben plantearse para el control de la enfermedad^{45,46}.

2.2.2.1 Complicaciones macrovasculares

Las complicaciones macrovasculares incluyen las manifestaciones clínicas de la arterioesclerosis, es decir, la enfermedad coronaria arterial, la enfermedad vasculocerebral y la arteriopatía periférica. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos.

El 80% de la mortalidad en pacientes diabéticos es atribuible a las manifestaciones macrovasculares de la enfermedad⁴⁷, siendo la enfermedad vascular diabética la responsable del incremento de 2 a 4 veces en la incidencia de enfermedad coronaria isquémica e infarto agudo de miocardio, así como el aumento del riesgo de fallo cardíaco (de 2 a 8 veces) en comparación con pacientes no diabéticos. Todo esto reduce su esperanza de vida entre 5 y 15 años⁴⁸⁻⁵⁰.

Los estudios epidemiológicos actuales no han podido demostrar el beneficio de mejorar el control glucémico para disminuir las complicaciones macrovasculares, por lo que para prevenir la enfermedad macrovascular en la diabetes mellitus tipo 2 es fundamental un abordaje precoz y multifactorial que incluya todos los factores de riesgo cardiovascular: control glucémico, dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad y hábito de fumar, individualizando los objetivos de control según las características de nuestros pacientes.

2.2.2.2 Complicaciones microvasculares

La retinopatía diabética es la complicación microvascular más frecuente de la diabetes mellitus, con una prevalencia en EE. UU. del 86% y del 40% en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, respectivamente⁵¹. Puede ser una complicación grave, ya que es la primera causa de ceguera en el mundo occidental. Sin embargo, la diabetes mellitus no solo provoca retinopatía, sino que está relacionada también con el desarrollo de edema macular, neuropatía óptica, glaucoma y cataratas⁵². La prevalencia está estrechamente relacionada con el tiempo de evolución de la diabetes y con el control glucémico. Otros factores relacionados son la presencia de nefropatía, la hipertensión y la dislipidemia. La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus que desarrollan retinopatía diabética no presentan síntomas hasta estadios avanzados⁵³.

La polineuropatía diabética es la forma más frecuente de neuropatía en el mundo occidental⁵⁴. Aproximadamente, el 50% de los pacientes con diabetes mellitus desarrollará neuropatía, si bien hasta el 50% de los casos de neuropatía periférica pueden ser asintomáticos. Es una entidad que, dada su alta prevalencia, produce una importante morbilidad en forma de úlceras, infecciones de repetición en las extremidades inferiores y amputaciones. Presenta una estrecha relación con el desarrollo del pie diabético (junto con la arteriopatía periférica), que es una de las principales causas de morbilidad en el paciente con diabetes mellitus.

2.2.3 Nefropatía diabética

La nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal crónica en muchos países desarrollados que representan hasta el 50% de los pacientes que reciben terapia de reemplazo renal⁵⁵. Hasta el 30% de los pacientes con diabetes mellitus tiene nefropatía de grado moderado-severo. Además, el desarrollo de nefropatía diabética se considera un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular⁵⁶. Se define como un aumento en la excreción urinaria de albúmina, con disminución de la función renal.

La albuminuria es el indicador más importante, aunque un 20% de los pacientes con diabetes mellitus presenta una disminución del filtrado glomerular, con normoalbuminuria. La retinopatía diabética, típicamente, precede a la nefropatía diabética, por lo que la presencia de proteinuria y retinopatía apoya de manera importante el diagnóstico de nefropatía diabética, más que de enfermedad renal no diabética⁵⁷.

La nefropatía diabética es una importante causa subyacente de morbilidad y mortalidad tanto en la diabetes mellitus tipo 1 como en la diabetes tipo 2, y da lugar principalmente a enfermedades cardiovasculares, en particular insuficiencia cardíaca, cuya incidencia es aproximadamente 15 veces mayor en pacientes con enfermedad renal diabética⁵⁸.

La mortalidad en pacientes con nefropatía diabética es casi 20 a 40 veces mayor que en pacientes sin nefropatía. Muchos pacientes con diabetes, en particular la diabetes tipo 2 y la insuficiencia renal, mueren por enfermedad cardiovascular mucho antes que progresen a enfermedad renal en etapa terminal⁵⁹.

Sin embargo, la nefropatía diabética es la causa más común de enfermedad renal en etapa terminal en todo el mundo. El control glucémico subóptimo y una presión arterial más alta son factores de riesgo particularmente importantes para el desarrollo de la nefropatía diabética. Durante la vida, la nefropatía diabética ocurre aproximadamente en el 30% al 35% de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2⁶⁰.

La enfermedad se puede detectar, en la mayoría de los casos, varios años antes del desarrollo de insuficiencia renal avanzada a través de la detección de excreción de albúmina urinaria elevada y microalbuminuria. La detección temprana permite instalar a tiempo el tratamiento intensivo del control glucémico, presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular, como los lípidos, a fin de reducir la morbilidad y la mortalidad⁶¹.

La nefropatía diabética es una complicación microvascular importante que representa el 30-47% de los casos de trastornos renales en etapa terminal. Los diferentes factores implicados en la enfermedad renal en etapa terminal incluyen cambios hemodinámicos, inflamación e hiperglucemia⁶². Las etapas iniciales de nefropatía diabética se caracterizan por menores cantidades de proteinuria o microalbuminuria (excreción de albúmina de 30-299 mg/día), si no se controla, la microalbuminuria progresa a una proteinuria extensa >500 mg/día en nefropatía diabética manifiesta⁶³. Los mecanismos implicados en el desarrollo y la progresión de nefropatía diabética aún no están claros.

2.2.3.1 Definición

La enfermedad renal diabética se define tanto como la presencia persistente de albúmina notoriamente elevada >300 mg/día (o >200 mg/min), o una relación albúmina/creatinina >300 mg/d, confirmada en al menos 2 de 3 muestras de orina, con presencia concurrente de retinopatía diabética y ausencia de signos de otras formas de enfermedad renal. Como tal, este diagnóstico clínico requiere solo evaluaciones clínicas y de laboratorio básicas.

El rango normal de albuminuria es <30 mg/día, y el rango anormal es >30 mg/día, pero los valores dentro de ambos rangos pueden estar asociados con un riesgo elevado de enfermedad renal y cardiovascular⁶⁴. La presencia de excreción moderadamente elevada de albúmina en orina (microalbuminuria) (30-300 mg/día) es ampliamente considerada como un precursor de la nefropatía diabética, ambas indican un riesgo temprano y proporcionan un objetivo para la intervención.

Sin embargo, en algunos casos, la microalbuminuria puede mostrar remisión, ya sea espontáneamente o debido al tratamiento^{65,66}, que resulta en un menor riesgo renal en comparación con la progresión de la albuminuria.

El término más amplio "enfermedad renal en la diabetes" se utiliza para pacientes con enfermedad renal crónica independientemente del fondo. Aunque la función renal alterada con albuminuria normal (relación albúmina/creatinina <30 mg/día) es frecuente, particularmente en individuos de edad avanzada; es mucho menos probable que progrese si la albuminuria no está presente⁶⁷.

2.2.3.2 Clasificación

La historia natural de la nefropatía diabética se caracteriza por una secuencia predecible de eventos que se resume en las siguientes fases secuenciales o simultáneas^{68,69}.

Etapa 1 o Hiperfiltración	Hiperfiltración e hipertrofia glomerular.
	Normoalbuminuria (< 30 mg/d).
	Tasa de filtrado glomerular aumentado.
Etapa 2 o Silenciosa	Engrosamiento leve de la membrana basal glomerular y esclerosis mesangial focal.
	Normoalbuminuria (< 30 mg/d).
	Tasa de filtrado glomerular normal.
Etapa 3 o Incipiente	Engrosamiento de la membrana basal glomerular leve a moderado y esclerosis mesangial variable
	Albúmina moderadamente aumentada (30-300 mg/d).
	Tasa de filtrado glomerular normal o levemente disminuido.
Etapa 4 o Manifiesta	Engrosamiento marcado de la membrana basal glomerular y esclerosis mesangial difusa (con o sin nódulos).
	Grave aumento de albuminuria (> 300 mg/d).
	Tasa de filtrado glomerualr disminuido.
	Hipertensión.
Etapa 5 o Enfermedad Renal Terminal	Glomeruloesclerosis global difusa.
	Disminución de albuminuria.
	Tasa de filtración glomerular < 15 ml/min.
	Hipertensión.

Figura 1. Etapas de la nefropatía diabética.

Fuente: elaboración propia

Etapa 1. Hiperfiltración glomerular. Incremento del gradiente de presión intraglomerular e hipertrofia renal frecuentes en el primer año de evolución que contribuyen al incremento del filtrado glomerular. Estos cambios dependen fundamentalmente de la hiperglucemia y son reversibles con tratamiento antihiperglucémico intensivo. Esta fase se inicia inmediatamente después del diagnóstico de diabetes mellitus. Los riñones aumentan rápidamente de tamaño, se eleva el filtrado glomerular, aumenta el flujo plasmático y la presión hidráulica glomerular.

Etapa 2. Nefropatía diabética silenciosa. Engrosamiento de la membrana basal glomerular, hipertrofia glomerular y expansión de la matriz mesangial y arteriosclerosis. Es característica entre los 3 y los 5 años siguientes. Se normaliza el filtrado glomerular. No hay microalbuminuria y la función renal es normal. En dos o tres años siguientes al desarrollo de diabetes mellitus, la membrana basal glomerular va aumentando su espesor en todos los pacientes. La excreción urinaria de albúmina permanece generalmente en límites normales, pudiendo aparecer en algunos pacientes microalbuminuria con el ejercicio. Las lesiones anatómicas descritas en esta fase incluyen además del engrosamiento de la membrana basal glomerular la acumulación de material hialino en la zona mesangial.

Etapa 3. Nefropatía diabética incipiente. Entre los 5 y 10 años de evolución en diabetes mellitus, se comienzan a excretar pequeñas cantidades de albúmina en orina: microalbuminuria (definida como la cantidad entre 30 y 300 mg en orina de

24 horas o una tasa albúmina/creatinina superior a 30 μ /mg en una muestra puntual). La aparición de microalbuminuria es un importante factor predictivo de progresión y un marcador precoz de enfermedad renal. La función renal generalmente permanece normal. Puede haber hipertensión arterial en el 50% de los casos. Esta fase se caracteriza por la eliminación constante de albúmina en la orina en cantidad superior a 30 mg/día. Mogensen y Christiansen⁷⁰, Viberti⁷¹ y Parving⁷² han de mostrado que la presencia de microalbuminuria persistente tiene un importante valor predictivo en la progresión de la nefropatía diabética. Clínicamente es frecuente su asociación a un incremento en la presión arterial de grado leve o medio y caída de la filtración glomerular. Aunque los resultados anatómo-patológicos son muy variables, todos parecen coincidir que en 5% a 10% de los glomérulos pueden presentar esclerosis focal y segmentaria, acentuación del engrosamiento de la membrana basal glomerular hasta formar los nódulos característicos de la nefropatía diabética.

Etapas 4. Nefropatía diabética manifiesta. Excreción mayor de 300 mg en orina de 24 horas. Puede haber todavía función renal normal y normopresión arterial. Histológicamente puede demostrarse glomeruloesclerosis nodular focal característica (Kimmelsteil-Wilson). Esta fase generalmente comienza entre los 10 y 15 años después del diagnóstico de la diabetes mellitus. Se caracteriza por un aumento de la proteinuria en cifras superiores a 300 mg/día, se asocia a un progresivo descenso del filtrado glomerular y con el desarrollo de hipertensión arterial, que a su vez agrava la progresión del daño renal.

Etapas 5. Enfermedad renal terminal. Una vez que la nefropatía diabética está presente, aproximadamente el 50% de pacientes alcanza en 7-10 años la situación de insuficiencia renal crónica terminal. La lesión histológica predominante es la glomeruloesclerosis difusa. Puede empezar tan pronto como a los diez años después del diagnóstico de diabetes mellitus, o tan tarde como a los 20 años. En esta etapa la insuficiencia renal crónica terminal llega a ser tan severa que el paciente debe ser incluido en programa de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) y trasplante. Una vez incluidos en programas de diálisis, su pronóstico suele ser muy malo, siendo en EE.UU. la mortalidad a los dos años entre 60% y 75% de los casos. En Europa la supervivencia es mejor, pero igualmente desalentadora (49% en comparación con 18% de los no diabéticos).

2.2.4 Tratamiento de la nefropatía diabética

El mejor estudio que ha explorado el abordaje multifactorial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con hipertensión y microalbuminuria, es el estudio STENO-2. Se realizaron modificaciones en el estilo de vida, se utilizaron inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, ácido acetilsalicílico, estatinas, y diversos fármacos para el control de la diabetes mellitus tipo 2.

Esta estrategia dio lugar a una disminución del 60% en proteinuria establecida, y una reducción del 50% en eventos cardiovasculares en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 seguidos durante 8 años, a pesar de no alcanzar los objetivos en la mayoría de los casos⁷³. Es importante destacar que estos beneficios persistieron

a los 13 años de seguimiento, a pesar haber suspendido la terapia multifactorial intensiva 5 años antes.

2.2.4.1 Manejo de la nefropatía diabética

Muchas de las modalidades terapéuticas ya están probadas por ensayos clínicos que demostraron la seguridad y eficacia de estas modalidades.

Control de la presión arterial

El control de la presión arterial reduce significativamente la tasa de filtración glomerular en pacientes con nefropatía diabética. Los bloqueadores del sistema renina angiotensina se deben usar para controlar la presión arterial en pacientes con nefropatía diabética con aumento de la excreción de albúmina urinaria. Estos agentes tienen un impacto significativo en la disminución de la tasa de filtración glomerular en pacientes con nefropatía diabética con proteinuria⁷⁴.

De acuerdo con las pautas actuales sobre el manejo en el paciente diabético, el objetivo de presión arterial en pacientes con nefropatía diabética es de 130/80 mmHg o menos en aquellos con microalbuminuria o nefropatía diabética manifiesta⁷⁵.

Las intervenciones no farmacológicas, como los cambios en la dieta y el estilo de vida (p. Ej., Restricción del consumo de sal y alcohol, reducción de peso, aumento del ejercicio) son importantes⁵⁹.

Control de glucosa en sangre

Un buen control glucémico puede prevenir la nefropatía diabética tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2 y existe evidencia de que, una vez que se ha desarrollado la microalbuminuria, un buen control glucémico ralentiza la progresión de la lesión renal⁶⁰.

Muchos investigadores han demostrado una correlación entre el grado de hiperglucemia y la progresión de las complicaciones de la nefropatía diabética. Por otra parte, un mejor control sobre el estado glucémico se asocia con una disminución en la tasa de progresión de la enfermedad renal diabética y la mejora de las funciones renales en pacientes diabéticos⁷⁶.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) a menudo se usa clínicamente como el indicador de control glucémico crónico estándar^{77,78}. Una serie de estudios clínicos, como el estudio Diabetes Control and Complications Trial⁷⁹, el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido⁸⁰ y el estudio Kumamoto⁸¹ han demostrado que previenen el desarrollo y la progresión de las complicaciones de la diabetes y esto es posible a través del control estricto de la glucemia y el mantenimiento de HbA1c en un nivel bajo. En el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (The U.K. Prospective Diabetes Study o UKPDS por sus siglas en inglés), el control del azúcar en la sangre se asoció con una reducción del 33% en el riesgo relativo de progresión de normo albuminuria a micro albuminuria o de micro proteinuria a proteinuria manifiesta a los 12 años⁸².

La posibilidad de duplicar la creatinina sérica también se redujo significativamente en el grupo control estricto de la glucemia.

Gosmanov et al⁸³, realizaron un estudio en veteranos diabéticos estadounidenses que tienen un filtrado glomerular >60 ml/min/ 1.73m^2 , encontrando que la HbA1c $>7,0$ % se asoció a un mayor riesgo de mortalidad, enfermedad renal crónica, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular.

Lípidos séricos

Desde el inicio de la microalbuminuria, el colesterol y los triglicéridos pueden estar elevados en la diabetes tipo 2. El tratamiento con estatinas debe considerarse para todos los pacientes con nefropatía diabética⁵⁹.

La restricción dietética, la reducción de peso y el control metabólico mejorado se deben considerar en todos los casos. En la diabetes tipo 2, la terapia con estatinas debe usarse para reducir el colesterol total y el colesterol LDL en el paciente con nefropatía diabética, dada su asociación con enfermedad cardiovascular prematura⁶⁰.

2.2.4.2 Bloqueo del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Los IECA y ARA son los principales tratamientos de la nefropatía diabética en las últimas décadas. Se ha demostrado que ralentizan la progresión y disminuyen la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética⁸⁴.

Está bien demostrada la relación entre la actividad del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y su papel en la progresión del daño renal en el

paciente diabético. Hay muchos indicios de que el bloqueo del sistema, con los diferentes grupos farmacológicos, enlentece el deterioro de la función renal⁸⁵.

En el riñón, el bloqueo del SRAA origina una relajación de las arteriolas eferentes y una reducción de la presión yuxtaglomerular y de la proteinuria. Está comprobada la eficacia del bloqueo del SRAA mediante los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) o la combinación de ambos⁸⁶.

En los últimos años se está valorando el bloqueo de la aldosterona, mediante los fármacos antialdosterónicos disponibles, como un tercer nivel de actuación en estos pacientes^{87,88}. El reciente desarrollo de fármacos antirrenina supone una nueva perspectiva de actuación en el SRAA^{89,90}.

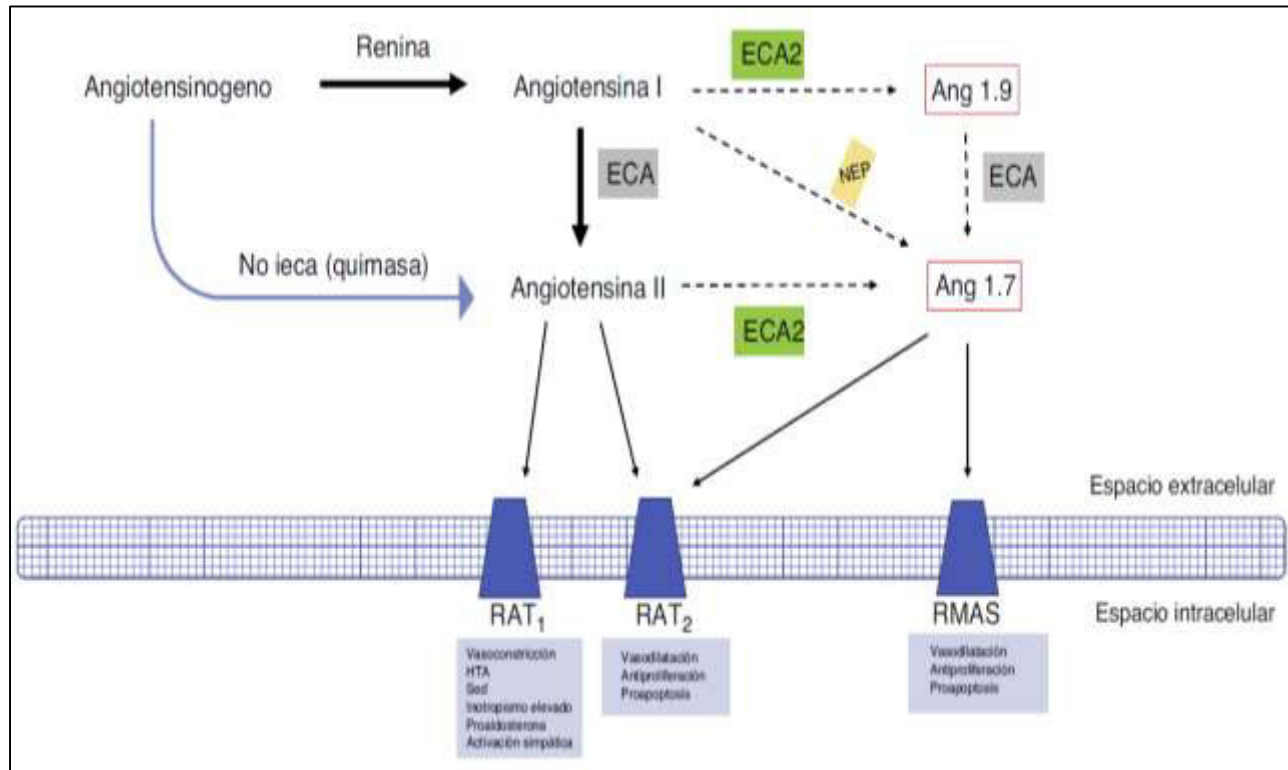


Figura 2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esquema Funcional⁹¹.

Vía clásica: líneas negras gruesas. Vía no clásica: líneas intermitentes. Vía de escape o NO IECA: línea celeste. ECA: enzima convertidora de angiotensina i; ECA2: enzima convertidora de angiotensina II; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; NEP: endopeptidasa neutra (nefritisina); RAT1: receptor de angiotensina I; RAT2: receptor de angiotensina II; RMAS: receptor oncogén MAS.

Las pautas de la iniciativa de calidad de los resultados en la enfermedad renal de la Fundación Nacional del Riñón de los Estados Unidos, recomiendan la interrupción del SRAA con IECA o ARA como terapia antiproteínúrica de primera línea en el tratamiento de la enfermedad renal crónica⁹².

Estos medicamentos disminuyen la presión intraglomerular, la presión arterial sistémica y la excreción urinaria de proteínas, retrasando la progresión de la enfermedad renal crónica a enfermedad renal terminal⁹³.

Los efectos nefroprotectores de los IECA son el resultado de una menor generación de angiotensina II, tanto plasmática como tisular. De todas formas, en algunos casos, la acción de los IECA no es suficiente para controlar adecuadamente las cifras de presión arterial ni para evitar la progresión a insuficiencia renal terminal, lo que tiene su explicación en el fenómeno llamado «escape de angiotensina II», por la síntesis de angiotensina II por vías alternativas independientes de la enzima convertidora de la angiotensina⁹⁴. En estas circunstancias parece obvio que la acción del otro grupo farmacológico que bloquea el SRAA, los ARA II, puede ser complementaria a los IECA.

La evidencia reciente sugiere que los IECA pueden no bloquear completamente la formación de angiotensina II⁹⁵. Se cree que las enzimas que no son ECA, como la quimasa, aumentan la conversión de angiotensina I a angiotensina II y, con el tiempo, regresan al nivel de angiotensina II a los valores de pretratamiento⁹⁶.

Enalapril y losartán, además de disminuir la tensión arterial sistémica, inhiben la síntesis y bloquean el sitio de acción de la angiotensina II actuando sobre la hemodinámica renal y corrigiendo la alteración de los poros de filtrado glomerular⁹⁷. Publicaciones anteriores refieren la eficacia individual de los fármacos que bloquean el SRAA, tales como enalapril y losartán⁹⁸.

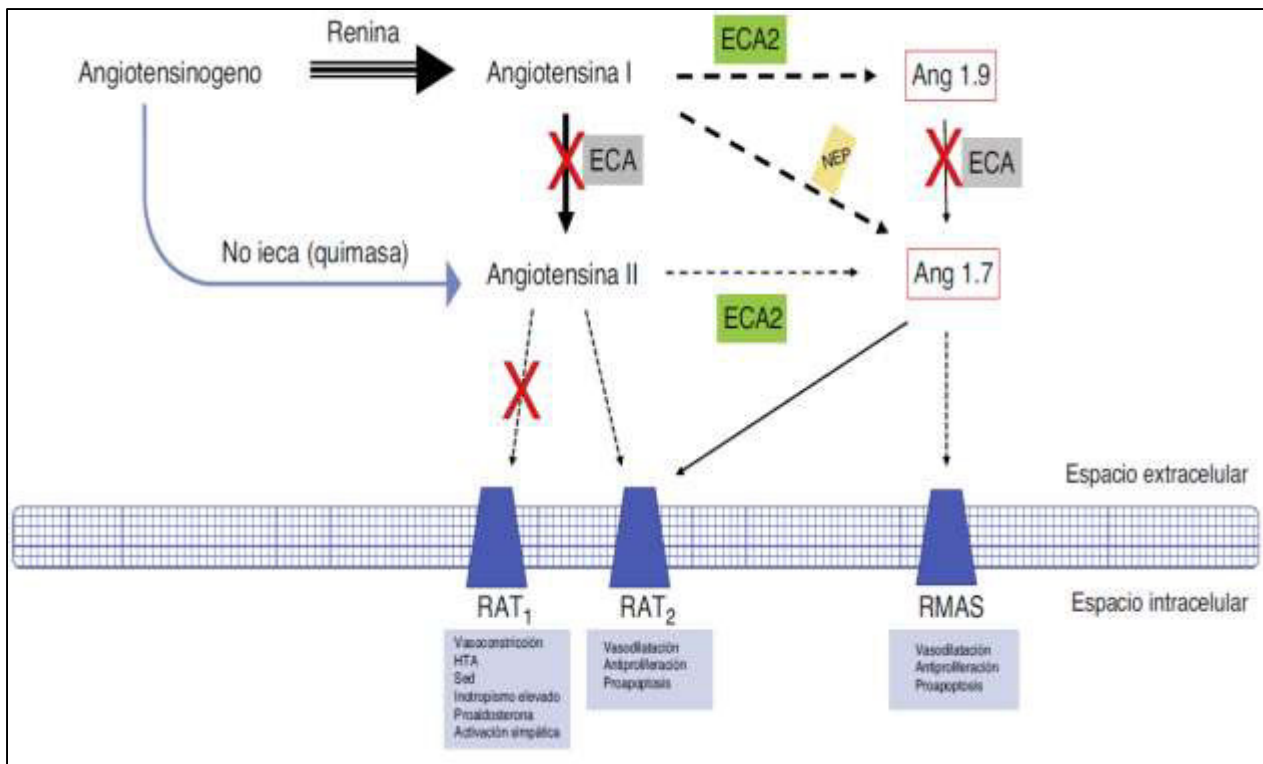


Figura 3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esquema del bloqueo dual clásico⁹⁹.

Vía clásica: líneas negras gruesas. Vía no clásica: líneas intermitentes. Vía de escape o NO IECA: línea celeste. Ang: angiotensina; ARAI: inhibidor del receptor tipo 1 de la angiotensina II; ECA: enzima convertidora de angiotensina I; ECA2: enzima convertidora de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; NEP: endopeptidasa neutra (nefrilina); RAT1: receptor de la angiotensina I; RAT2: receptor de la angiotensina II; RMAS: receptor oncogénico MAS.

2.2.4.2.1 Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)

Los IECA son la terapia de primera línea para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2¹⁰⁰.

La terapia con un IECA retrasó significativamente la progresión de la enfermedad renal proteinúrica en pacientes con diabetes¹⁰¹.

La reducción de la proteinuria con IECA se asocia con una mejoría de la barrera glomerular frente a las macromoléculas¹⁰². El mecanismo antiproteinúrico de los IECA ha sido evaluado en varios estudios¹⁰³.

Los IECA actúan en el riñón reduciendo la presión en las arteriolas eferentes, con lo que disminuye la presión glomerular y la excreción de albúmina. Además, ejercen su acción en el endotelio, lo que provoca una disminución del crecimiento del músculo liso vascular y de la secreción de endotelina, y un aumento de la fibrinólisis y la liberación de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico y las prostaciclinas, mediado por la bradicinina.

Los mecanismos postulados son diversos, incluida una disminución en la presión de filtración intraglomerular, así como una mejoría en el tamaño glomerular y la selectividad de carga eléctrica frente a las moléculas¹⁰⁴. Este último, parece ser independiente de los efectos hemodinámicos de los fármacos, conduce a una reducción en la excreción urinaria de proteínas.

Se ha demostrado que la proteinuria es un factor de riesgo independiente para la progresión de la enfermedad renal¹⁰⁵, probablemente debido a un efecto tóxico en el compartimiento tubulointersticial que conduce a la cicatrización intersticial.

Los IECA además de inhibir la síntesis mediada por la angiotensina II, inhiben los factores locales de crecimiento tales como el factor de crecimiento transformante β y el factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por lo tanto, reducen la esclerosis glomerular y la expansión de la matriz extracelular^{106,107}.

En resumen, los efectos de los IECA en la enfermedad renal parecen ser complejos, con solo algunos efectos explicados por cambios hemodinámicos sistémicos.

2.2.4.2.2 Antagonistas de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ARA)

En el riñón hay dos subtipos principales de receptores de angiotensina II: el tipo 1 (AT1) de efecto vasoconstrictor e inflamatorio, y el tipo 2 (AT2) vasodilatador y antiinflamatorio; en los adultos, más del 90% de los receptores de la angiotensina II en el riñón es AT1, y es en estos receptores donde actúan los ARA-II, por lo que su acción específica de bloqueo de los AT1 se acompaña a una activación de los AT2, lo que se traduciría en mayor protección renal.

Esta nefroprotección se ha demostrado con la utilización de este grupo farmacológico en las diferentes fases de la evolución del daño renal en los diabéticos tipo 2, cuando la nefropatía está establecida y también cuando se detecta microalbuminuria con función renal normal¹⁰⁸.

La angiotensina II, a través de los receptores AT1, ejerce en el riñón varias acciones nocivas: disminuye el filtrado glomerular, aumenta la excreción de proteínas, incrementa la liberación de aldosterona y provoca esclerosis renal, lo que conlleva a la insuficiencia renal terminal.

Se demostró que los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) reducen el riesgo de duplicar el nivel de creatinina sérica, llegar a enfermedad renal en etapa terminal o la muerte en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y proteinuria.

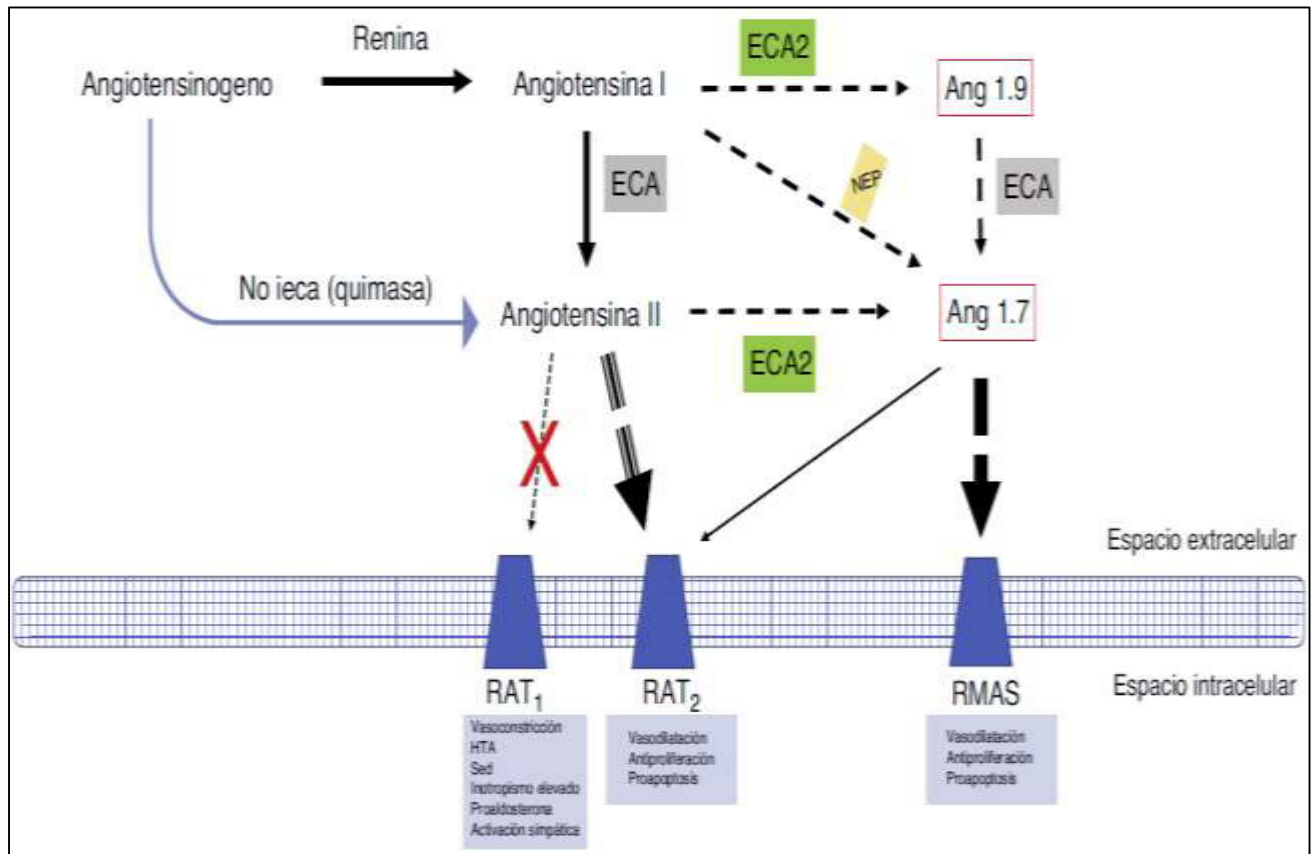


Figura 4. Mecanismo funcional de los ARA II¹⁰⁹.

Vía clásica: líneas negras gruesas. Vía no clásica: líneas intermitentes. Vía de escape o NO IECA: línea celeste. Ang: angiotensina; ARAII: inhibidor del receptor tipo 1 de la angiotensina II; ECA: enzima convertidora de angiotensina I; ECA2: enzima convertidora de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; NEP: endopeptidasa neutra (nefrilisina); RAT1: receptor de la angiotensina i; RAT2: receptor de la angiotensina II; RMAS: receptor oncogén MAS.

A pesar de los tremendos avances en la industria farmacéutica en los últimos 20 años, la disponibilidad de fármacos capaces de reducir la tasa de progresión de la nefropatía diabética sigue siendo limitada. Además, se deben emplear estrategias más innovadoras más allá del control glucémico e hipertensivo para prevenir y tratar la nefropatía diabética.

La prevención y el tratamiento de la nefropatía diabética deben ser de múltiples objetivos, optando por un estilo de vida saludable y centrándose en los cambios celulares y moleculares implicados en la patogénesis de la misma. El objetivo de la prevención y el manejo de la nefropatía diabética, es reducir el riesgo de progresión de la enfermedad renal, así como el riesgo de morbilidad cardiovascular.

2.2.5 Adherencia al tratamiento

El incumplimiento terapéutico representa un importante problema que afecta, especialmente, el tratamiento de las enfermedades crónicas. Se define como «el grado en que el comportamiento de una persona (tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida) no se corresponde con las recomendaciones acordadas con un prestador de asistencia sanitaria»¹¹⁰.

La falta de adherencia a los tratamientos representa un nuevo desafío para el farmacéutico, que debe aprender a identificarlo y a cuantificarlo en los pacientes. Se requiere unir esfuerzos para la selección de un(os) método(s) que pueda(n) ser empleado en diferentes situaciones de salud o por lo menos en un grupo de

personas con procesos de enfermedad que requieren de un tratamiento a largo plazo, que generan mayor discapacidad o mayores costos al sistema de salud y que se adecuen a los diferentes ámbitos, socio-culturales y económicos¹¹¹.

El farmacéutico, una vez identificado el incumplimiento al tratamiento, debe intervenir para corregirlo mediante estrategias múltiples y multidisciplinarias. Actualmente, se cuenta con diversos sistemas para para medir la adherencia al tratamiento para diversos tipos de pacientes. De ellos se intenta obtener información que sea de utilidad clínica. No obstante, a pesar de la gran cantidad de investigaciones realizadas sobre el incumplimiento terapéutico, la complejidad de su evaluación ha impedido desarrollar un método de referencia (debido a las limitaciones que presenta cada uno de los métodos). Se recomienda combinar varios de ellos para obtener información con la mayor exactitud posible¹¹².

El farmacéutico dispone de la entrevista farmacéutica como herramienta que va a permitir obtener información relevante sobre los problemas con la medicación que presenta el paciente. El procedimiento consiste en solicitar al paciente que conteste diversas preguntas previamente definidas para, en función de sus respuestas, poder valorar el grado de cumplimiento¹¹³.

2.2.5.1 Test de Haynes-Sackett

También denominado Test de cumplimiento autocomunicado, consta de dos partes, se basa en preguntar al enfermo sobre su nivel de cumplimiento del tratamiento^{114,115}. En ella se evita interrogar de forma directa al paciente sobre la toma de medicación y se intenta crear un ambiente adecuado de conversación,

donde al paciente se le comenta la dificultad que tienen los enfermos de tomar los fármacos. Este método es uno de los más sencillos de y se suele realizar con el paciente de forma presencial. Fernández Lisón et al¹¹⁶ realizaron la medición de la adherencia mediante la aplicación de este cuestionario de comunicación de autocumplimiento por entrevista telefónica, al paciente o al cuidador; facilitando la evaluación de la adherencia al tratamiento en caso ésta no pueda ser de manera presencial.

2.2.5.2 Test de Morisky-Green-Levine

Este método, que está validado para diversas patologías crónicas, fue originalmente desarrollado por Morisky, Green y Levine¹¹⁷ para valorar la adherencia a la medicación en pacientes con hipertensión arterial.

Desde que el test fue introducido, se ha utilizado en la valoración de la adherencia en diferentes enfermedades^{118,119}. Consiste en cuatro preguntas de contraste con respuesta dicotómica sí/no, que refleja la conducta del enfermo respecto al cumplimiento¹²⁰.

Además, presenta la ventaja de proporcionar información sobre las causas del incumplimiento. Por otra parte, es muy fácil de realizar al ser bastante breve y muy fácil de aplicar, puede proporcionar información sobre las causas del incumplimiento, presenta una alta especificidad, un alto valor predictivo positivo y escasos requisitos de nivel sociocultural para su comprensión.

III. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de Estudio

Experimental, comparativo, que se realizó en un periodo de 12 semanas.

3.2 Área y ámbito de Estudio

Consultorios de atención ambulatoria del servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz”, de nivel III-1, ubicado en la Av. Brasil Cdra. 26 S/N – Jesús María.

3.3 Población

Población de pacientes que acudieron de forma ambulatoria a los consultorios del Servicio de Nefrología durante los meses de agosto a octubre 2017.

3.4 Criterios de selección

Criterios de Inclusión

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus Tipo 2.
- Pacientes con proteinuria mayor a 30 mg/día.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico.
- Paciente con diagnóstico de hipertensión arterial.
- Pacientes diagnosticados con cualquier otro tipo de diabetes.
- Mujeres embarazadas.

- Pacientes con antecedentes de sensibilidad a IECA o ARA II.
- Pacientes que no acepten firmar el consentimiento informado (Anexo 4).

3.5 Muestra/Tipo de muestreo

Muestra

Se seleccionaron a todos los pacientes atendidos de forma ambulatoria en el servicio de Nefrología, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión durante los meses de agosto a octubre 2017.

Tipo de muestreo

No probabilístico por conveniencia, de acuerdo a los criterios de selección.

3.6 Materiales

- Historias clínicas.
- Ficha de Anamnesis Farmacológica (Anexo 1).
- Ficha de evaluación de la adherencia de tratamiento:
 - Test Haynes-Sackett (Anexo 2).
 - Test de Morisky-Green-Levine (Anexo 3).

3.7 Procedimiento

RECOLECCIÓN DE DATOS

- **Revisión de Historias Clínicas.** - Durante la consulta médica ambulatoria, se procedió a revisar los datos contenidos en la Historia Clínica y seleccionar a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.
- **Recolección de Datos Generales en la Ficha de Anamnesis Farmacológica.** - Se procedió a la recolección de los datos clínicos relevantes de los pacientes en la ficha de Anamnesis Farmacológica: Datos de filiación, funciones vitales (presión arterial), examen físico (IMC), diagnósticos principales (tiempo de diagnóstico), antecedentes patológicos, factores predisponentes, hábitos nocivos, anamnesis farmacológica (fármacos utilizados de forma ambulatoria), farmacoterapia (medicamentos prescritos en la consulta médica), alergias.

CONTROL BASAL

En la ficha de Anamnesis Farmacológica se recolectaron los resultados de los exámenes de laboratorio desde los últimos 3 meses:

- **Perfil Renal:** Urea sérica, creatinina sérica, depuración de creatinina (mediante la fórmula Cockcroft-Gault) y proteinuria de 24 horas.
- **Perfil Hepático:** TGO, TGP, albúmina, proteínas totales.
- **Perfil Lipídico:** Colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos.

- **Evaluación de la diabetes mellitus Tipo 2:** Glucosa preprandial y hemoglobina glicosilada (HbA1c).

EVALUACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Se realizó el control de la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM). La presión arterial fue medida tras cinco minutos de reposo con el paciente sentado, con un esfigmomanómetro aneroide RIESTER y un estetoscopio 3M Littmann.

Se registró la media de tres lecturas. La PAM se calculó como la suma de la tercera parte de PAS y las dos terceras partes de la PAD.

TRATAMIENTO ANTIPROTEINÚRICO

Se recolectaron los datos del tratamiento antiproteinúrico de la historia clínica de cada paciente. El tratamiento antiproteinúrico consiste en dosis bajas de enalapril o losartán sin llegar a una dosis antihipertensiva que produzca reacciones adversas en los pacientes tales como hipotensión.

En el presente estudio se recolectaron los datos de los pacientes tratados con Enalapril a una dosis de 10 mg/día y con Losartán a una dosis de 50 mg/día.

Contando con este dato, se elaboraron dos listas de pacientes para su mejor organización y recopilación de datos:

Grupo 1: Pacientes con tratamiento antiproteinúrico con Enalapril.

Grupo 2: Pacientes con tratamiento antiproteinúrico con Losartán.

Se recolectaron los datos de otros fármacos concomitantes al tratamiento antiproteinúrico (estatinas, fármacos hipoglucemiantes e insulinas), incluyendo dosis y frecuencia de administración.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Al inicio de la cita ambulatoria, se realizó la medida de la presión arterial sistólica y diastólica, para obtener los resultados de la presión arterial media.

Dos días antes de cada consulta ambulatoria, los pacientes dejaban muestras de orina de 24 horas para ser procesadas un día antes de cada visita y contar con los resultados al momento de la consulta ambulatoria.

Para los exámenes de laboratorio que requerían muestras de sangre, se tomaron dichas muestras un día antes de cada visita, para contar con los resultados al momento de la consulta ambulatoria.

Se realizaron controles periódicos de los perfiles hepático, lipídico y renal a la 4ta, 8va y 12va semana de tratamiento. De igual forma, se realizaron controles de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y las concentraciones séricas de glucosa preprandial para el seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2.

DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANTIPROTEINÚRICO

Se determinó el efecto antiproteinúrico mediante la disminución de los valores de Proteinuria de 24 horas. Los valores que fueron tomados en cuenta fueron los controles: Basal, 4 semanas, 8 semanas y 12 semanas. Para este fin se aplicó la siguiente fórmula en ambos grupos de tratamiento:

$$\% \text{ Efecto Antiproteinúrico} = \frac{PT_B - PT_{4, 8, 12} \times 100}{PT_B}$$

Donde:

PT_B: Proteinuria de 24 h Basal.

PT₄: Proteinuria de 24h Semana 4.

PT₈: Proteinuria de 24h Semana 8.

PT₁₂: Proteinuria de 24h Semana 12.

Fuente: Elaboración propia

La diferencia entre los controles de cada semana y el control basal, expresan la disminución de la proteinuria de 24h a través del tiempo, al dividirlo entre el control basal arroja el cambio que éste representa en comparación con el estado del paciente al inicio del estudio y al multiplicarlo por 100, se consigue la expresión final como porcentaje. Se consideró un tratamiento antiproteinúrico efectivo aquellos que presentaron un porcentaje de reducción de la proteinuria de 24 horas igual o mayor al 25%¹²¹.

COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS ANTIPROTEINÚRICO

El concepto de *Odds* corresponde a la razón entre la probabilidad de que un evento ocurra y la probabilidad de que no ocurra¹²².

El *Odds Ratio* (OR) es el cociente de dos *Odds*, por tanto, el cociente entre dos *Odds*, carece de unidades de medida y la *Odds* del grupo de interés se debe colocar siempre en el numerador y la de referencia en el denominador¹²³.

Para poder interpretar una OR es necesario siempre tener en cuenta cuál es el factor o la variable predictora que se estudia y cuál es el resultado o desenlace¹²⁴.

El valor nulo para la OR es el 1. Una OR=1 implica que las dos categorías comparadas son iguales. El valor mínimo posible es 0 y el máximo teóricamente posible es infinito. Una OR inferior a la unidad se interpreta como que el desenlace es menos frecuente en la categoría o grupo que se ha elegido como de interés, si en el grupo de referencia el evento ocurriera por azar¹²⁵.

El OR es una medida de eficacia ampliamente utilizado en la literatura biomédica.

La eficacia terapéutica es la magnitud en la que una intervención (tratamiento, procedimiento o servicio) mejora los resultados para los pacientes en condiciones ideales, por tanto, la mejor medida de eficacia terapéutica es el OR^{126,127}.

Cálculo de Odds ratio (OR)

1) Odds del grupo Losartán: Curados = $p = a/f$ No curados = $1-p = c/f$

2) Odds del grupo Enalapril: Curados $p = b/e$ No curados = $1-p = d/e$

3) Odds ratio (OR) = Odds del grupo Losartán/Odds del grupo Enalapril

Donde:

- a) Número de pacientes con la efectividad del tratamiento antiproteinúrico con Losartán.
- b) Número de pacientes con la efectividad del tratamiento antiproteinúrico con Enalapril.
- c) Número de pacientes sin la efectividad del tratamiento antiproteinúrico con Losartán.
- d) Número de pacientes sin la efectividad del tratamiento antiproteinúrico con Enalapril.
- e) Número total de pacientes en el grupo Enalapril.
- f) Número total de pacientes en el grupo Losartán.

MEDICIÓN DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Se realizó el llenado de fichas de los Test de Morisky-Green-Levine y Test Haynes-Sackett, en dicho orden, por cada paciente que asistía a los controles cada 4 semanas en los consultorios de Nefrología. Se presentó en una hoja bond A4 los mencionados test, en los cuales debían responder con Si/No las cuatro preguntas formuladas en cada test.

Mediante la información recolectada en dichos test, se pudo determinar la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Se consideraron adherentes al tratamiento con Enalapril o Losartán a todos aquellos pacientes que respondieron con NO/SI/NO/NO al Test de Morisky–Green–Levine y se explicó mediante el empleo del Test de Haynes-Sackett la dificultad que tienen los enfermos de tomar los fármacos y la posible repercusión que tuviera esto en el cumplimiento. Se solucionaron todas las preguntas que tuviesen los pacientes sobre estos dos test y las preguntas que incluyen cada uno.

3.8 Procesamiento y análisis de datos

El procesamiento de la información recolectada, fue mediante la creación de una base de datos en hoja de cálculo Excel; posteriormente el análisis de los datos se realizó a través del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics 23.0) aplicando el método T-Student. Una vez realizado el análisis, se determinó la diferencia estadísticamente significativa entre el control de la semana 12 de tratamiento y el control basal de: perfil renal, perfil hepático, perfil

lipídico, hemoglobina glicosilada, glucosa preprandial, presión arterial media y efecto antiproteinúrico en ambos grupos de tratamiento.

Todo esto se realizó gracias al empleo de un ordenador Intel Core i3. Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo de las variables estudiadas y luego se hizo un análisis inferencial. Los resultados se expresaron en tablas y gráficos.

3.9 Consideraciones éticas

Por ser un estudio que concierne el trabajo conjunto con pacientes, cuenta con la aprobación de la Oficina de Docencia, Investigación y Capacitación y del Comité de Ética del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz” para salvaguardar la integridad física y moral de los pacientes. Fueron incluidos en el estudio todos aquellos pacientes que aceptaron firmar el Consentimiento Informado, previa lectura y explicación del mismo por parte del investigador. De igual forma, cuenta con la aprobación de la Oficina de grados y títulos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, para salvaguardarlo de copias y/o plagios; declarando la originalidad del presente trabajo.

IV. RESULTADOS

En el estudio participaron 28 pacientes, de un total de 33 pacientes; 3 fueron retirados por presentar reacciones adversas al tratamiento con enalapril (tos) y 2 abandonaron el estudio voluntariamente.

Se obtuvo igual número de pacientes en ambos grupos de tratamiento (enalapril y losartán), correspondiendo 14 pacientes por grupo. Los datos se muestran como media \pm desviación estándar.

4.1 CONTROLES BASALES

Tabla 1. Características basales de los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética en tratamiento con Enalapril y Losartán en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, agosto-octubre 2017.

	Enalapril	Rango	Losartán	Rango
Edad (años)	55.21 \pm 3.096	44 - 63	54.42 \pm 2.445	47 - 61
Género (M/F)	7/7	(50%/50%)	5/9	(35.7%/64.3%)
Tiempo de enfermedad (años)	6.5 \pm 1.506	2 - 12	7.071 \pm 1.240	2 - 12
IMC (kg/m ²)	26.32 \pm 1.43	22 - 29	26.77 \pm 1.03	22-28
PAM (mmHg)	89.28 \pm 1.953	83 – 92	88.5 \pm 2.46	83 – 93

Fuente: Elaboración propia.

IMC: índice de masa corporal, PAM: presión arterial media

El presente estudio estuvo constituido en su mayoría por el sexo femenino 57% (n=16) respecto al sexo masculino 43% (n=12).

El 21% del grupo Enalapril y el 14% del grupo Losartán, tenían 10 años o más de diabetes mellitus tipo 2.

Los pacientes de ambos grupos de tratamiento presentaron en promedio un IMC>25, clasificándolos dentro del rango de sobrepeso.

Los pacientes de ambos grupos de tratamiento presentaron en promedio una PAM mayor a 60mmHg y menor a 100mmHg, clasificándolos dentro del rango de valores normales.

Tabla 2. Resultados basales de laboratorio de los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética en tratamiento con Enalapril y Losartán en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, agosto-octubre 2017.

	Enalapril	Losartán
Úrea (mg/dL)	32.97±4.22	37.77±5.58
Creatinina (mg/dL)	0.728±0.08	0.82±0.06
Depuración de creatinina (mL/min)	98.19±13.37	97.13±10.1
Proteinuria 24 horas (mg/24h)	203.9±48.08	210.2±31.1
TGO (U/L)	25.09±3.95	28.22±6.14
TGP (U/L)	29.92±6.62	36.34±6.83
Albúmina (g/dL)	4.287±0.207	4.513±0.17
Proteínas totales (g/dL)	7.026±0.290	7.22±0.28
Colesterol total (mg/dL)	187.4±24.5	169.0±31.1
Triglicéridos (mg/dL)	172.7±19.5	195.7±38.9
LDL (mg/dL)	115.3±13.51	117.4±26.9
HDL (mg/dL)	50.71±9.668	57.57±6.04
HbA1c (%)	6.892±0.40	13.16±12.5
Glucosa pre prandial (mg/dL)	118.9±13.2	115.8±8.77

Fuente: Elaboración propia. TGO: Transaminasa glutámico oxalacética, TGP: Transaminasa glutámico pirúvica, HbA1c: Hemoglobina glicosilada, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein.

4.2 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Tabla 3. Variación del IMC y la PAM de los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética durante el tratamiento con Enalapril y Losartán en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, agosto-octubre 2017.

	Enalapril			Losartán		
	4 semanas	8 semanas	12 semanas	4 semanas	8 semanas	12 semanas
IMC (kg/m ²)	26.45±1.39	26.47±1.34	26.47±1.34	26.69±1.08	26.80±1.02	26.89±1.00
PAM (mmHg)	88.07±1.70	85.57±1.278	86.92±0.725	88±1.68	86.5±1.64	86.21±0.92

Fuente: Elaboración propia. IMC: índice de masa corporal, PAM: presión arterial media

Tabla 4. Variación de los resultados de laboratorio de los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética durante el tratamiento con Enalapril y Losartán en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, agosto-octubre 2017.

	Enalapril			Losartán		
	4 semanas	8 semanas	12 semanas	4 semanas	8 semanas	12 semanas
Urea (mg/dL)	32.16±2.62	33.38±3.36	31.86±1.94	37.67±4.57	37.65±4.14	37.59±3.99
Creatinina (mg/dL)	0.750±0.08	0.72±0.06	0.706±0.06	0.871±0.07	0.822±0.05	0.798±0.07
Depuración de creatinina (mL/min)	95.35±11.82	98.40±11.43	99.77±10.95	91.30±8.76	95.69±7.92	100.1±8.41
Proteinuria 24 horas (mg/24h)	171.7±42.35	159.8±38.84	146.6±36.54	185.9±32.4	169.3±31.1	157.1±28.5
TGO (U/L)	26.06±4.55	26.85±3.70	25.37±3.00	28.14±5.54	27.48±5.64	27.06±5.80
TGP (U/L)	29±4.41	27.82±3.79	26.88±3.04	34.44±6.54	32.21±5.25	32.58±5.93
Albúmina (g/dL)	4.329±0.197	4.482±0.199	4.396±0.190	4.554±0.20	4.421±0.21	4.388±0.20
Proteínas totales (g/dL)	7.21±0.315	7.045±0.224	7.224±0.167	7.082±0.31	7.069±0.28	7.087±0.27
Colesterol total (mg/dL)	199.8±26.9	195.0±22.2	185.2±15.4	163.2±21.0	167.9±22.0	167.0±18.8
Triglicéridos (mg/dL)	187.2±24.8	177.0±17.4	168.4±11.2	187.5±18.8	175.2±18.3	172.2±17.6
LDL (mg/dL)	114.5±13.35	111.5±13.24	112.2±10.99	112.0±21.6	112.5±18.7	111.5±18.2
HDL (mg/dL)	52.57±6.878	54.14±7.478	55.14±6.348	58±5.36	56.5±5.30	57.28±4.78
HbA1c (%)	6.992±0.33	6.878±0.40	6.828±0.26	6.792±0.74	6.8±0.70	6.728±0.70
Glucosa preprandial (mg/dL)	115.2±10.3	109.2±8.50	100.6±5.19	106.9±5.83	104.1±6.27	106.4±5.28

Fuente: Elaboración propia. TGO: Transaminasa glutámico oxalacética, TGP: Transaminasa glutámico pirúvica, HbA1c: Hemoglobina glicosilada, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein.

4.3 VARIACIÓN DEL IMC/PAM

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

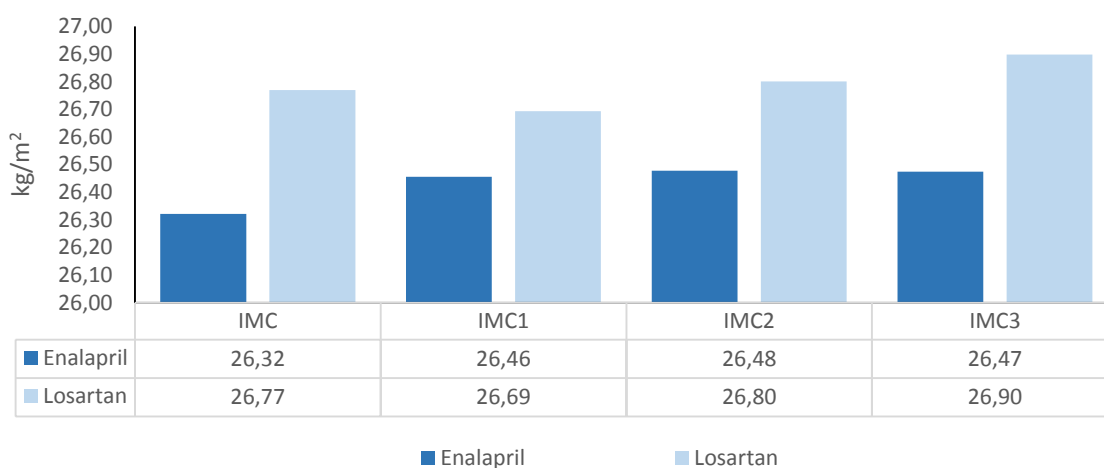


Figura 5. Variación del IMC según tratamiento

Se observa que el IMC se mantiene constante en relación a la medición basal y la medición a las doce semanas, correspondientes a cada tratamiento.

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA (PAM)

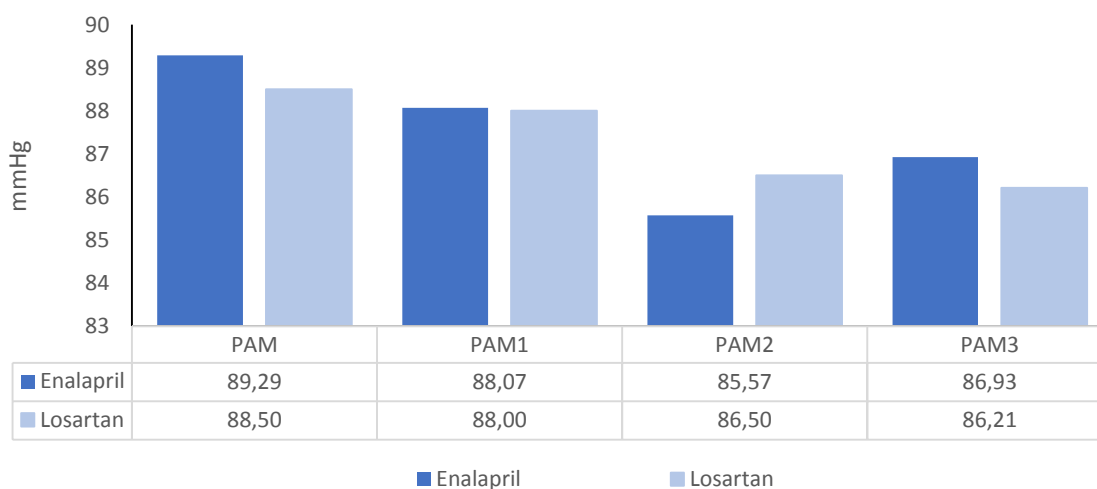


Figura 6. Variación de la PAM según tratamiento.

Se observa el descenso en relación a la medición basal y las doce semanas en los valores de la PAM, correspondientes a cada tratamiento.

4.4 VARIACIÓN DE LOS PERFILES RENAL, HEPÁTICO Y LIPÍDICO

➤ PERFIL RENAL

Urea

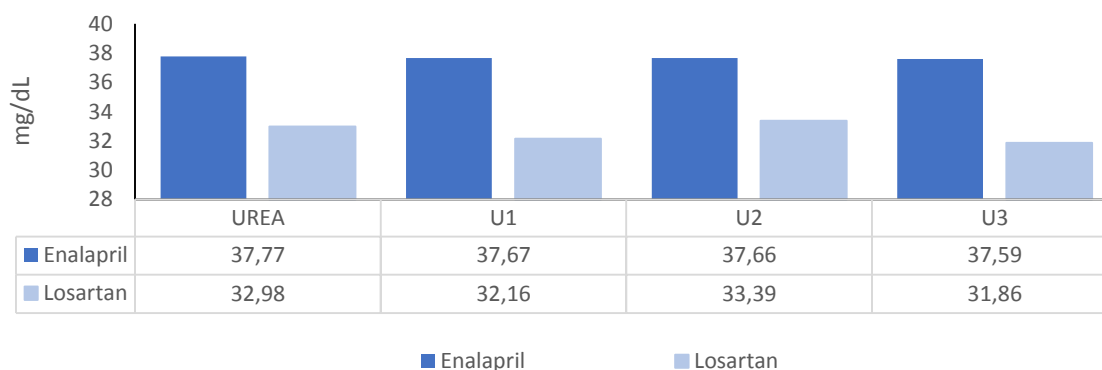


Figura 7. Variación de la urea según tratamiento

Se observa que la urea se mantiene constante, en relación a la medición basal y las doce semanas, en los pacientes tratados con enalapril y se observa un descenso importante, en los pacientes tratados con losartán.

Creatinina

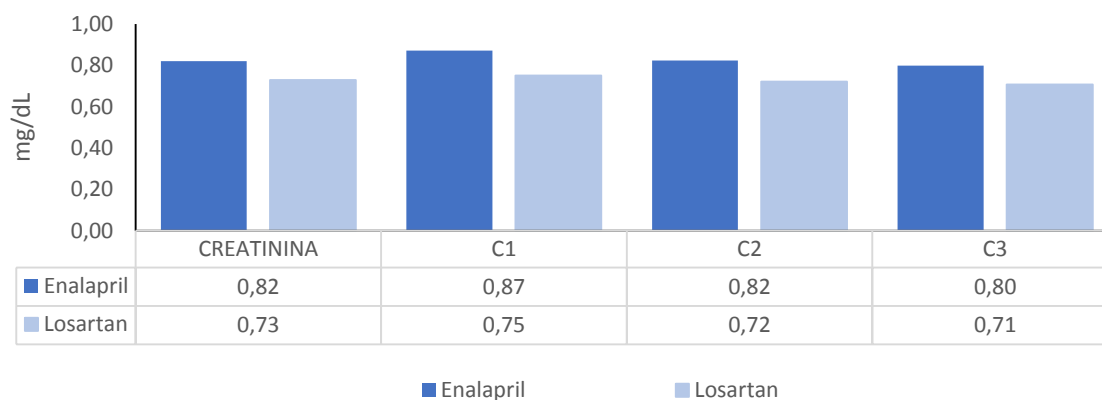


Figura 8. Variación de la creatinina según tratamiento.

Se observa que los valores de creatinina se mantienen constantes entre la medición basal y las doce semanas, correspondientes a cada tratamiento

Depuración de creatinina

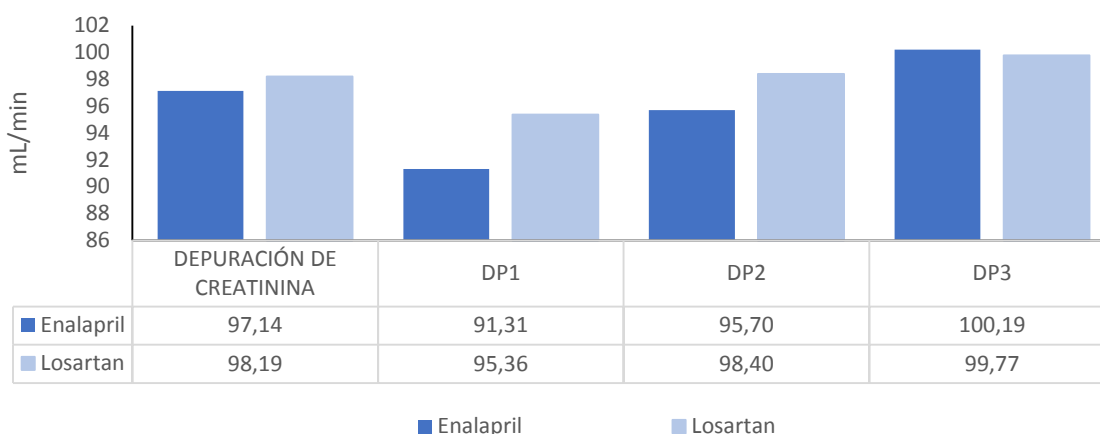


Figura 9. Variación de la depuración de creatinina según tratamiento

Se observa que la depuración de creatinina presenta variaciones con tendencia creciente entre la medición basal y las doce semanas en los pacientes tratados con enalapril y losartán.

Proteinuria de 24 horas

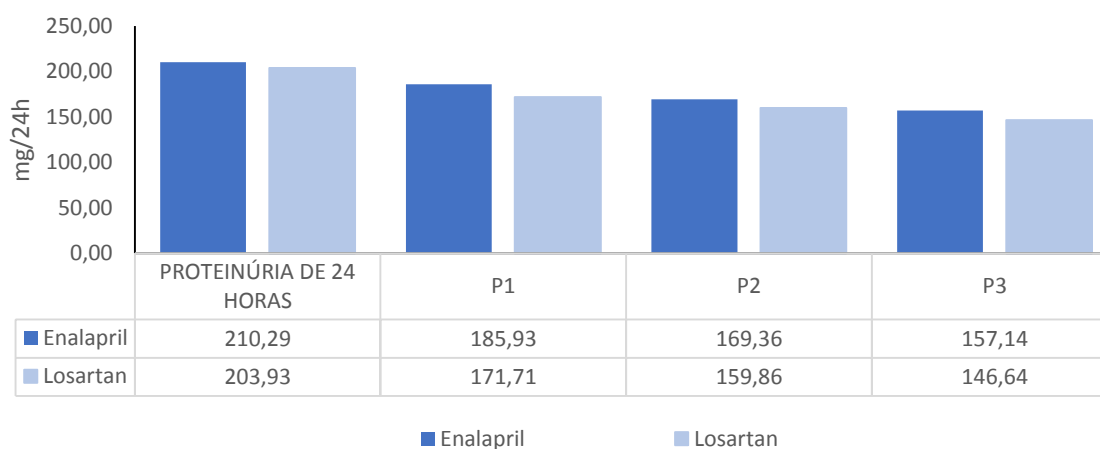


Figura 10. Variación de la proteinuria de 24 horas según tratamiento.

Se observa que la proteinuria a las 24 horas presenta variaciones con tendencia decreciente en relación a la medición basal y las doce semanas, correspondientes a cada tratamiento.

PERFIL HEPÁTICO

TGO

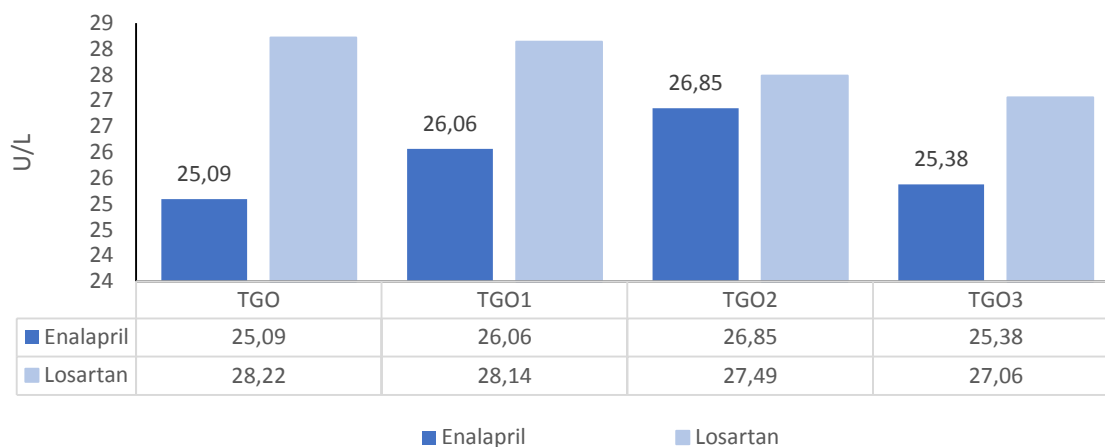


Figura 11. Variación de la TGO según tratamiento.

En el grupo Enalapril, se observan variaciones con tendencia creciente desde la medición basal hasta las 8 semanas, estabilizándose a las doce semanas. En el grupo Losartán, se observan variaciones con tendencia decreciente.

TGP

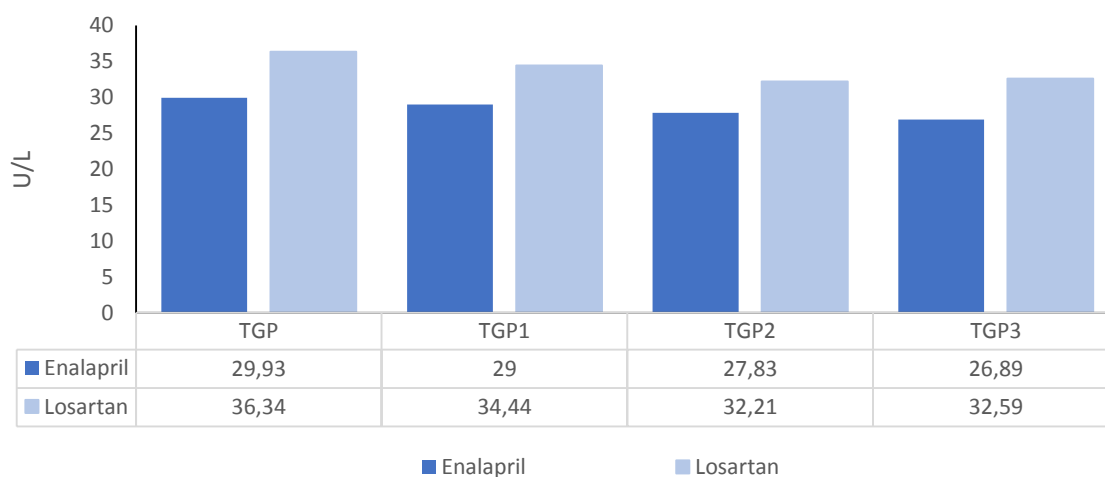


Figura 12. Variación de la TGP según tratamiento.

Se observan variaciones con tendencia decreciente en relación a la medición basal y las doce semanas, correspondientes a cada tratamiento.

ALBÚMINA

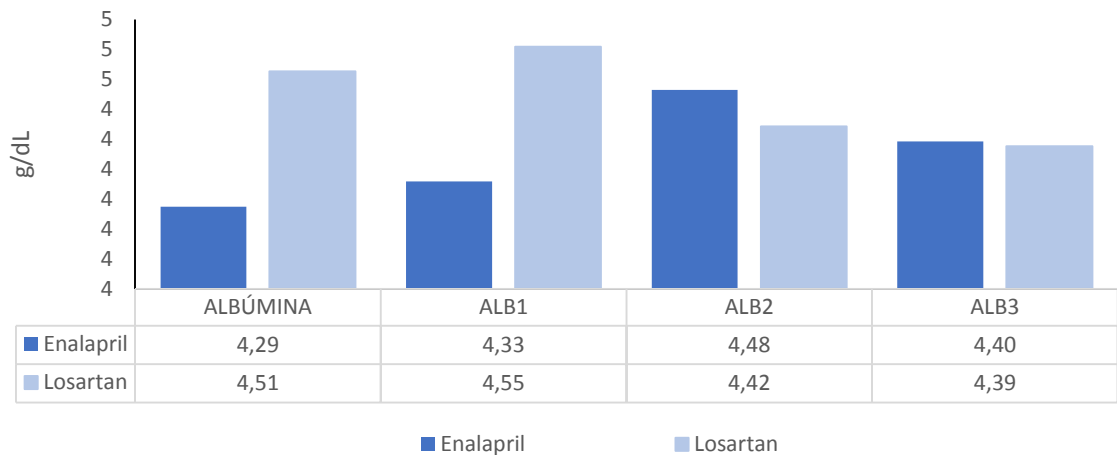


Figura 13. Variación de la albúmina según tratamiento.

Se observan variaciones con tendencia decreciente en relación a medición basal y las doce semanas en los pacientes con losartán y un incremento importante, en los pacientes con enalapril.

PROTEÍNAS TOTALES

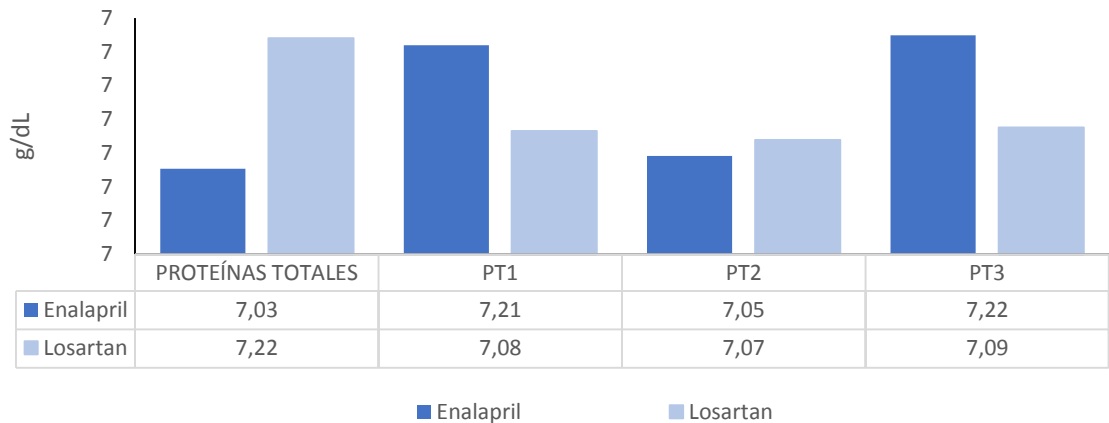


Figura 14. Variación de las proteínas totales según tratamiento.

Se observan variaciones intermitentes de incremento y descenso en relación a la medida basal y de las doce semanas, en los pacientes tratados con enalapril. Los pacientes tratados con losartán, presentaron variaciones importantes con tendencia decreciente.

➤ PERFIL LIPÍDICO

COLESTEROL TOTAL

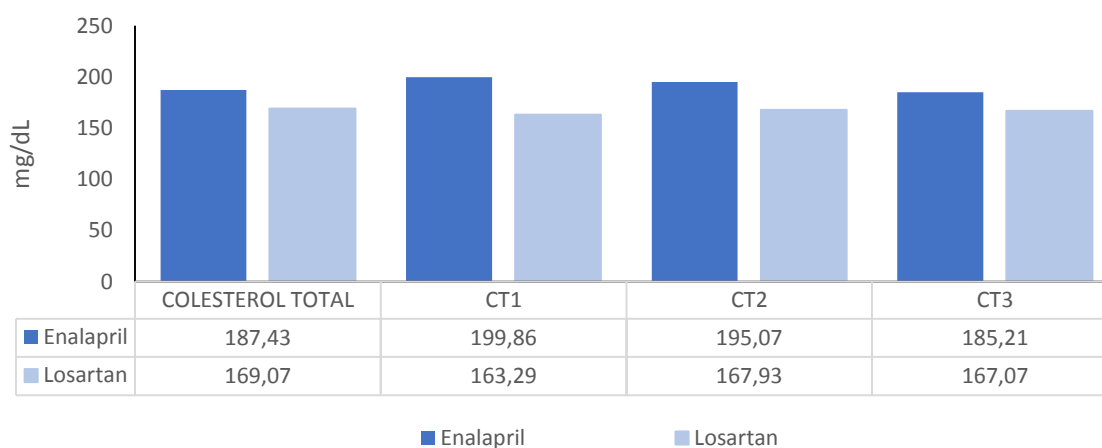


Figura 15. Variación del colesterol total según tratamiento.

Se observan variaciones con tendencia decreciente en relación a medición basal y las doce semanas, correspondientes a cada tratamiento.

TRIGLICÉRIDOS

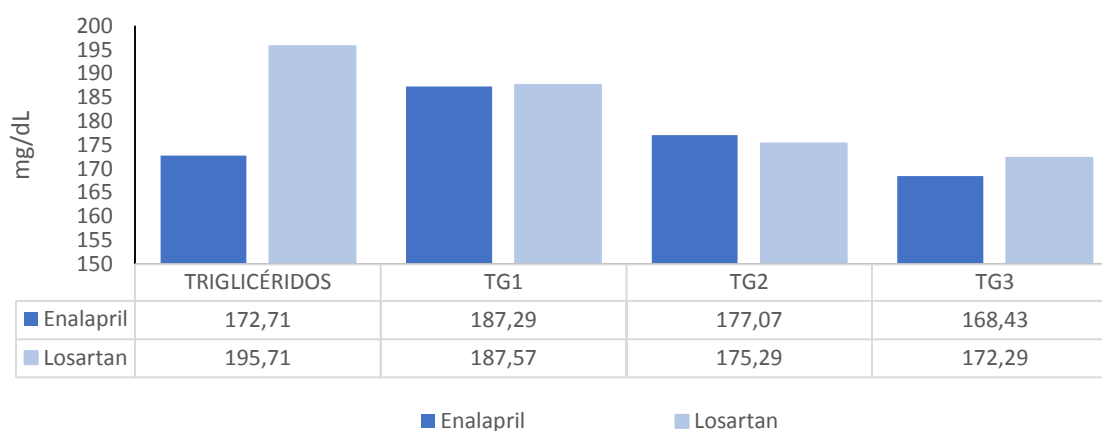


Figura 16. Variación de triglicéridos según tratamiento.

Se observan variaciones con tendencia decreciente en relación a medición basal y las doce semanas en los pacientes con losartán y en los pacientes con enalapril se observan variaciones importantes con tendencia decreciente.

LDL

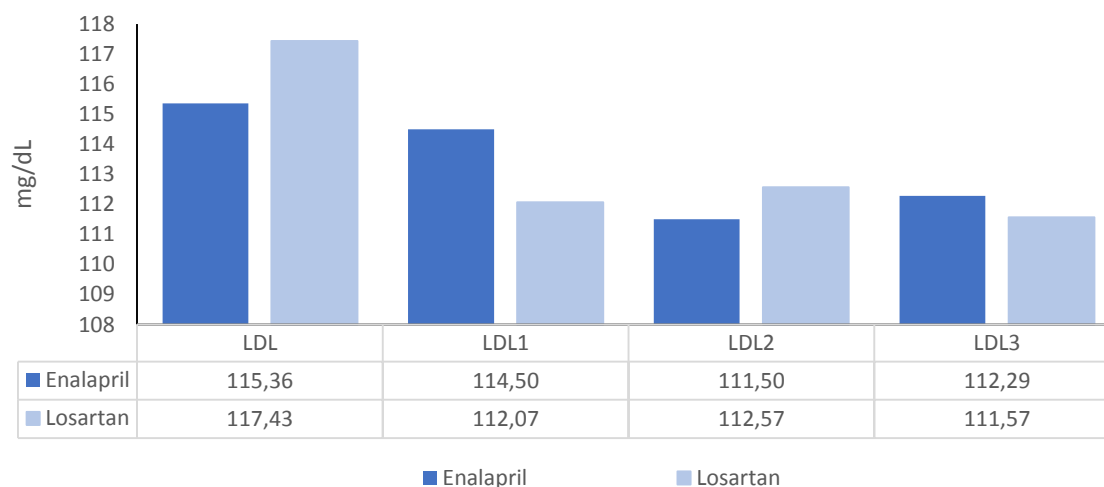


Figura 17. Variación del LDL según tratamiento.

Se observan variaciones con tendencia decreciente en relación a la medición basal y las doce semanas, correspondientes a cada tratamiento.

HDL

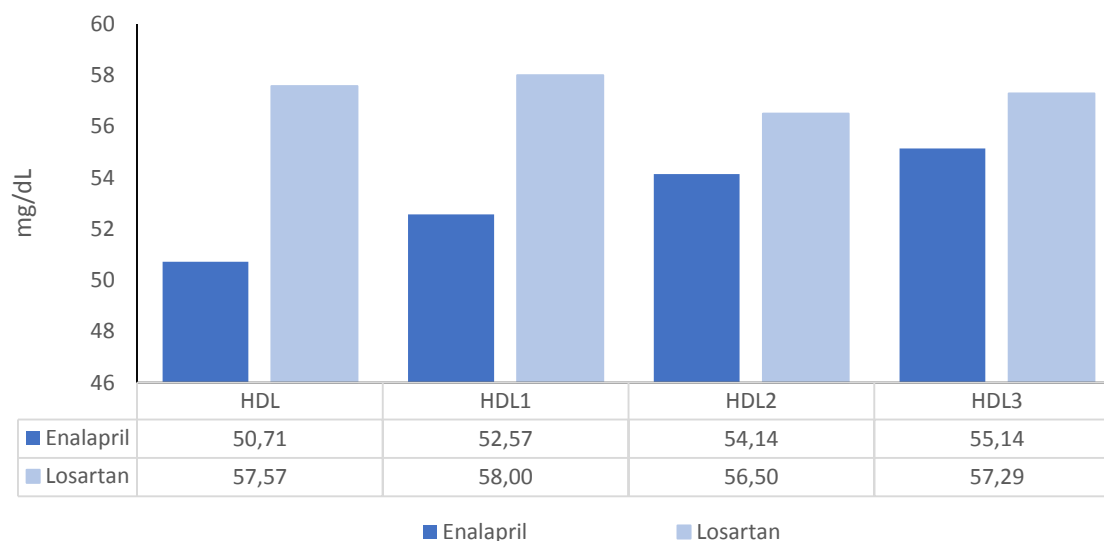


Figura 18. Variación del HDL según tratamiento.

Se observan variaciones con tendencia creciente en relación a la medición basal y las doce semanas en los pacientes con enalapril y se mantiene constante, en los pacientes con losartán.

4.5 VARIACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

GLUCOSA PREPRANDIAL

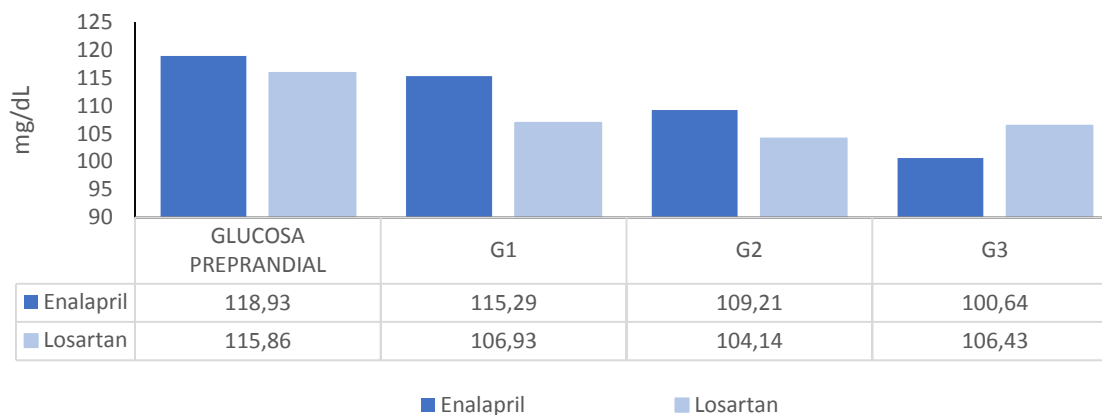


Figura 19. Variación de la glucosa preprandial según tratamiento.

Se observan importantes variaciones con tendencia decreciente en relación a la medición basal y las doce semanas, correspondientes a cada tratamiento.

HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1c)

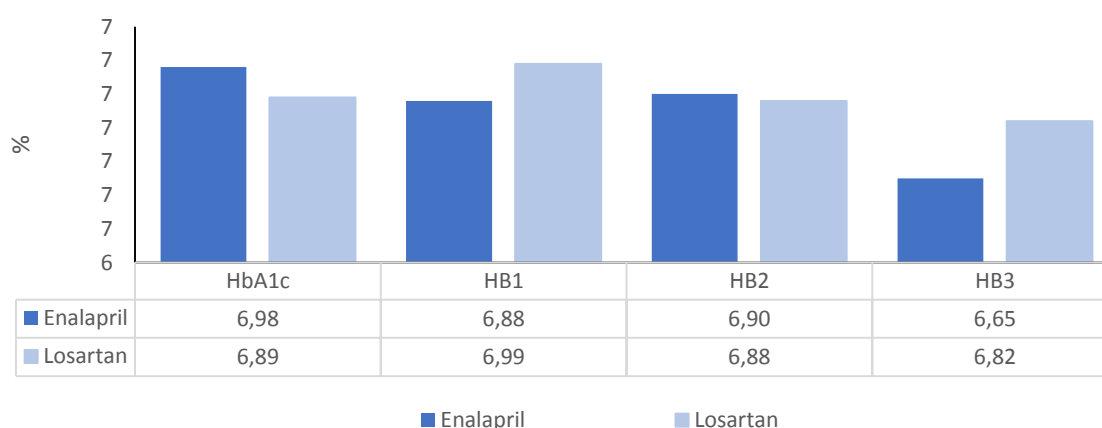


Figura 20. Variación de la HbA1c según tratamiento.

Se observan variaciones con tendencia decreciente en relación a la medición basal y las doce semanas, correspondientes a cada tratamiento.

4.6 DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANTIPROTEINÚRICO

El número de pacientes que mostraron una reducción de la proteinuria superior al 25% con respecto a los valores basales fue mayor con losartán (n=9) que con enalapril (n=8) (Tabla 5 y Tabla 6).

Grupo Enalapril

Se obtuvieron 8 pacientes que mostraron una reducción de la proteinuria superior al 25% con respecto a los valores basales, siendo el porcentaje más alto de 39.64% y el más bajo de 26.67% (Tabla 5).

Tabla 5. Efecto antiproteinúrico de los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética durante el tratamiento con Enalapril en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, agosto-octubre 2017.

	EFFECTO ANTIPROTEINÚRICO (%) 4 SEMANAS	EFFECTO ANTIPROTEINÚRICO (%) 8 SEMANAS	EFFECTO ANTIPROTEINÚRICO (%) 12 SEMANAS
P1	6.52	21.30	20.00
P2	3.33	1.67	13.33
P3	31.36	36.09	39.64
P4	10.00	23.57	20.00
P5	31.58	34.74	37.89
P6	-3.45	2.76	8.97
P7	18.52	21.85	35.19
P8	20.00	23.64	39.09
P9	7.88	10.30	19.39
P10	2.59	14.66	13.36
P11	8.82	31.76	30.59
P12	16.67	23.90	30.50
P13	11.11	16.11	26.67
P14	9.17	23.75	31.25
	12.43±5.350	20.43±5.519	26.13±5.393

Grupo Losartán

Se obtuvieron 9 pacientes que mostraron una reducción de la proteinuria superior al 25% con respecto a los valores basales, siendo el porcentaje más alto de 42% y el más bajo de 27.83% (Tabla 6).

Tabla 6. Efecto antiproteinúrico de los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética durante el tratamiento con Losartán en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, agosto-octubre 2017.

	EFFECTO ANTIPROTEINÚRICO (%) 4 SEMANAS	EFFECTO ANTIPROTEINÚRICO (%) 8 SEMANAS	EFFECTO ANTIPROTEINÚRICO (%) 12 SEMANAS
P1	16.52	20.00	27.83
P2	6.36	13.64	16.36
P3	36.90	26.19	32.14
P4	37.50	33.33	35.83
P5	24.14	30.00	32.41
P6	7.14	19.29	28.21
P7	22.00	34.00	42.00
P8	9.69	16.25	24.38
P9	8.70	6.09	18.70
P10	17.95	21.37	23.93
P11	12.80	18.90	34.15
P12	-6.25	18.75	35.00
P13	15.15	19.70	23.03
P14	12.50	27.50	29.64
	15.79±6.142	21.78±4.049	28.82±3.704

EFFECTO ANTIPROTEINÚRICO DURANTE EL TRATAMIENTO CON ENALAPRIL

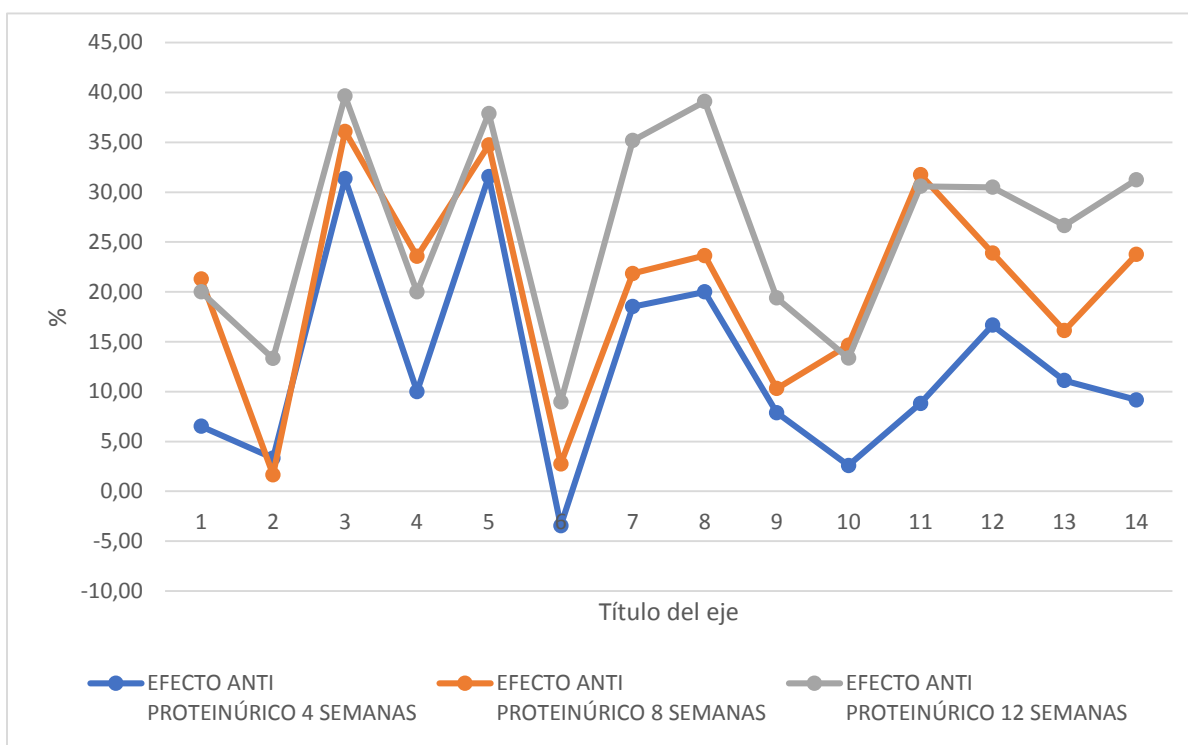


Figura 21. Variación del efecto antiproteinúrico durante el tratamiento con enalapril por paciente.

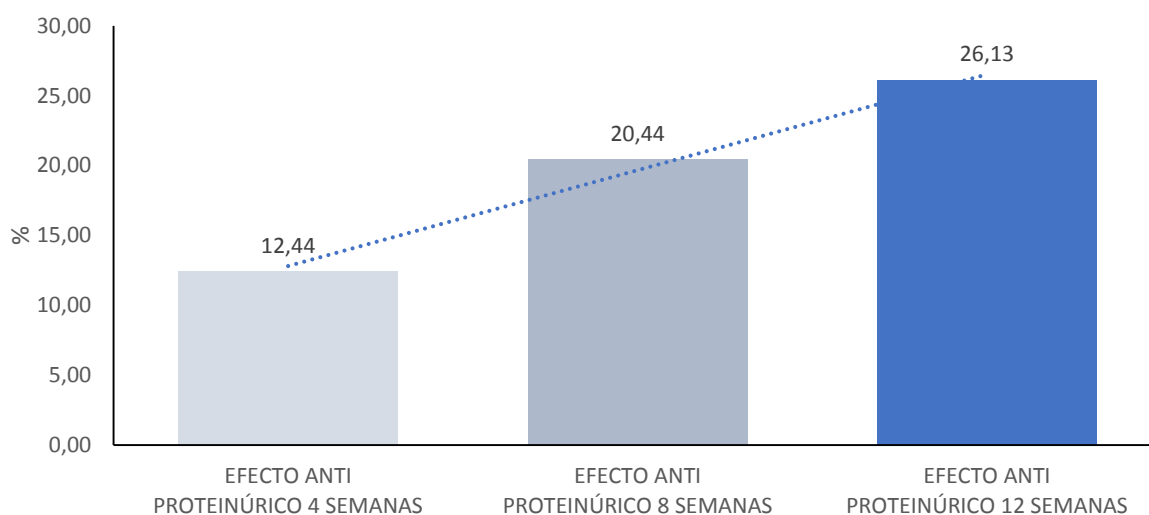


Figura 22. Comportamiento del efecto antiproteinúrico durante el tratamiento con enalapril.

EFFECTO ANTIPROTEINÚRICO DURANTE EL TRATAMIENTO CON LOSARTÁN

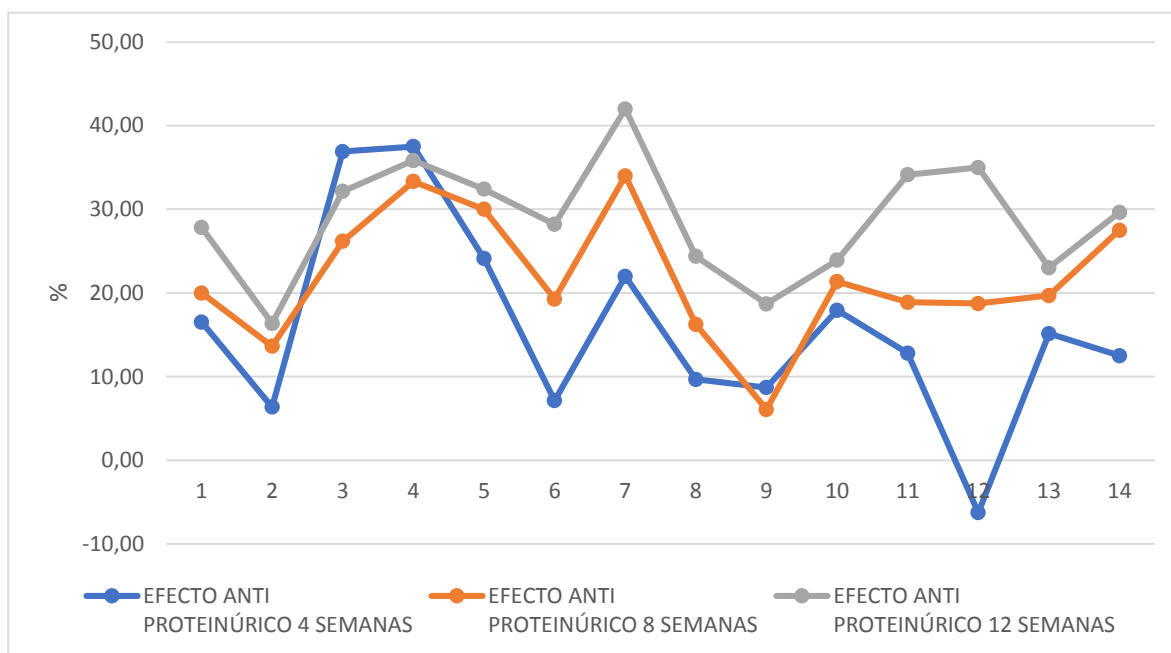


Figura 23. Variación del efecto antiproteinúrico durante el tratamiento con losartán por paciente.

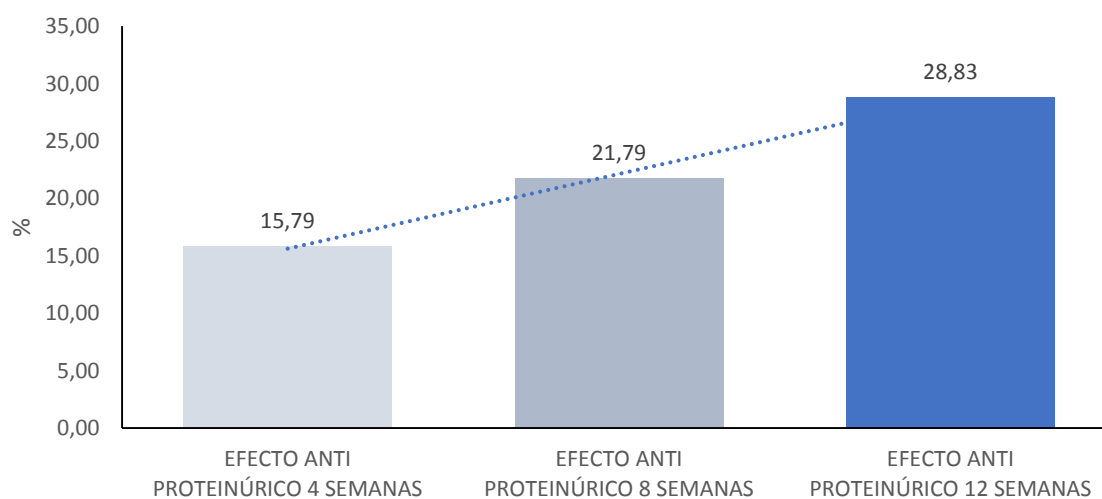


Figura 24. Comportamiento del efecto antiproteinúrico durante el tratamiento con losartán.

4.7 COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS ANTIPROTEINÚRICOS

Cálculo de *Odds ratio* (OR)

1) Odds del grupo Losartán: $p = a/f = 9/14 = 0.64$ $1-p = c/f = 5/14 = 0.36$

Odds del grupo Losartán: $p/1-p = 0.64/0.36 = 1.78$

2) Odds del grupo Enalapril: $p = b/e = 8/14 = 0.57$ $1-p = d/e = 6/14 = 0.43$

Odds del grupo Enalapril: $p/1-p = 0.57/0.43 = 1.33$

3) **Odds ratio (OR) = Odds del grupo Losartán / Odds del grupo Enalapril**

Odds ratio (OR) = $1.78 / 1.33 = 1.34$

Entonces: OR=1.34 IC95% [0.29-6.18].

Los pacientes tratados con Losartán presentaron 1.34 veces más efectividad de tratamiento antiproteinúrico que con Enalapril.

Donde:

- a) Número de pacientes con la efectividad del tratamiento antiproteinúrico con Losartán es igual a 9 pacientes.
- b) Número de pacientes con la efectividad del tratamiento antiproteinúrico con Enalapril es igual a 8 pacientes.
- c) Número de pacientes sin la efectividad del tratamiento antiproteinúrico con Losartán es igual a 5 pacientes.
- d) Número de pacientes sin la efectividad del tratamiento antiproteinúrico con Enalapril es igual a 6 pacientes.
- e) Número total de pacientes en el grupo Enalapril.
- f) Número total de pacientes en el grupo Losartán.

4.8 MEDICIÓN DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Se realizaron las encuestas del Test de Morisky-Green-Levine y Test Haynes-Sackett y a la totalidad de pacientes en cada grupo. Se recogieron en total 28 encuestas, obteniéndose 14 encuestas por cada grupo de tratamiento. Todas las encuestas fueron realizadas por el investigador junto con los pacientes al inicio de cada consulta ambulatoria.

Durante la aplicación de los cuestionarios se pudo determinar que muchos de los pacientes que asistieron al hospital, iban con una persona responsable de ellos y en la mayoría de los casos los pacientes se presentaban solos a sus citas.

Para ayudar a mejorar la adherencia, previamente se analizó el estilo de vida de los pacientes para así lograr una mejor adaptación y evitar alguna interferencia con los alimentos, horario de sueño, horario de trabajo o estudios o asuntos relacionados con su entorno social, ya que muchas veces esto les impide tomar el medicamento en el horario asignado.

De acuerdo con el test de Test Haynes-Sackett, 12 de los 14 pacientes del Grupo Enalapril no presentaban dificultades en tomar todos sus medicamentos. De las 2 personas que presentaban dificultad para tomar sus medicamentos, una sentía incomodidad al deglutirlos por una leve irritación en la zona orofaríngea y la otra persona no podía cumplir su tratamiento por olvido. En el Grupo Losartán, 1 persona presentó dificultad en tomar sus medicamentos, expresando que era por olvido.

Los pacientes que cumplían con su medicación, ambos grupos, aseguraban que lo hacían todos los días por las mañanas; afirmando que estaban conformes y cómodos con el tratamiento.

Tabla 7. Resultados del test de Test Haynes-Sackett según tratamiento.

	Grupo Enalapril					Grupo Losartán				
Preguntas	Respuesta cumplimiento	SI	%	NO	%	Respuesta cumplimiento	SI	%	NO	%
La mayoría de pacientes tienen dificultades en tomar todos sus comprimidos										
¿Tiene usted dificultad en tomar los suyos?	SI	2	14.29	12	85.71	SI	1	7.14	13	92.86
Preguntas	Respuesta cumplimiento	SI	%	NO	%	Respuesta cumplimiento	SI	%	NO	%
¿Cómo los toma? ¿Todos los días?	SI	12	100	0	0	SI	13	100	0	0
Muchas personas tienen dificultad en seguir los tratamientos										
Preguntas	Respuesta cumplimiento	Bien	%	Mal	%	Respuesta cumplimiento	Bien	%	Mal	%
¿por qué no me comenta cómo le va a usted?	Bien	12	100	0	0	Bien	13	0	0	0
Total de pacientes que cumplen la terapia	12	85.71% pacientes cumplidores				13	92.86% pacientes cumplidores			

Fuente: Elaboración propia

Según el test de Test de Morisky-Green-Levine, se consideraron 12 personas cumplidoras en el Grupo Enalapril (85.71%) en contraste con 13 personas cumplidoras en el Grupo Losartán (92.86%), determinando al Grupo Losartán como el grupo con mejor adherencia al tratamiento del estudio.

Tabla 8. Resultados del test de Morisky-Green-Levine según tratamiento.

Preguntas	Grupo Enalapril					Grupo Losartán				
	Respuesta adherencia	SI	%	NO	%	Respuesta adherencia	SI	%	NO	%
¿Se olvida alguna vez de tomar sus medicamentos?	NO	1	7.14	13	92.86	NO	1	7.14	13	92.86
¿Toma sus medicamentos a la hora indicada por su médico?	SI	14	100	0	0	SI	14	100	0	0
Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?	NO	14	100	0	0	NO	14	100	0	0
Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?	NO	1	7.14	13	92.86	NO	0	0	14	100
Total de pacientes que cumplen la terapia	12	85.71% pacientes adherentes				13	92.86% pacientes adherentes			

Fuente: Elaboración propia

4.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se comprobó la normalidad de las variables continuas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. La comparación entre variables cuantitativas se realizó con pruebas paramétricas (T-Student) y pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) según su distribución. Una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico Statistical Package for Social Science (SPSS) versión 23.0 (Chicago, IL, EE.UU.). (Anexo 5)

Al realizar la Prueba de Normalidad con un nivel de significancia $\alpha=5\%$, a los datos de la Efecto Antiproteinúrico de ambos grupos de estudio (Grupo Enalapril y Grupo Losartán) se evidencia que el control basal, control semana 4, control semana 8, control semana 12 presentan un $p > 0,05$, entonces no existe evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula. Por lo cual se concluye que los datos referentes al efecto antiproteinúrico a las 4, 8 y 12 semanas siguen una distribución normal, utilizándose pruebas estadísticas paramétricas para realizar el análisis de las variables de estudio (Tabla 11).

Respecto a las diferencias entre los perfiles de los pacientes de ambos tratamientos se encontraron los siguientes resultados:

Tabla 9. Variables estadísticamente significativas durante el tratamiento con Enalapril y Losartán.

Variables	Enalapril		Losartán	
	Media	p	Media	p
PROTEINÚRIA DE 24h – P24h3	57.29	0.000**	53.14	0.000**
HbA1c - HB3	18.29	0.006**	9.43	0.027*
PAM - PAM3	2.36	0.019*		
Efecto Antiproteinúrico – EFAP3	-13.70	0.000**	-13.03	0.001**

Nota: *P-valor <0.05 “Significativo”. PAM: presión arterial media, HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

En la evaluación de las variables del grupo Enalapril, se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas de los controles a la 12va semana respecto a los controles basales en 4 variables (Proteinuria de 24 horas, HbA1c, PAM y efecto antiproteinúrico) al 95% de confianza ($p > 0.05$), siendo no significativas las demás variables correspondientes a los perfiles evaluados (Tabla 9).

Respecto al Grupo Losartán, se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas en 3 variables (Proteinuria de 24 horas, HbA1c y efecto antiproteinúrico al 95% de confianza ($p > 0.05$), siendo no significativas las demás variables correspondientes a los perfiles evaluados (Tabla 9).

Tabla 10. Comparación de variables significativas entre el grupo Enalapril y el grupo Losartán.

	Tratamiento	p
Efecto Antiproteinúrico	Enalapril	0,427
Efecto Antiproteinúrico	Losartán	0,428
Proteinuria de 24h	Enalapril	0,829
Proteinuria de 24h	Losartán	0,661
HbA1c	Enalapril	0,707
HbA1c	Losartán	0,138
PAM	Enalapril	0,628
PAM	Losartán	0,244

Nota: *P-valor <0.05 "Significativo". PAM: presión arterial media, HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

Al comparar ambos tratamientos entre sus variables estadísticamente significativas, no se encontró diferencias estadísticas significativas al 95% de confianza ($p > 0.05$).

V. DISCUSIÓN

A nivel mundial, la diabetes es la principal causa de la enfermedad renal crónica y la mayor causa de muerte no transmisible, lo que resulta en decenas de millones de muertes anualmente¹²⁸. Afecta al 8-16% de la población mundial, y se prevé que en los Estados Unidos afecte a casi 1 de cada 5 adultos para 2050¹²⁹. Se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad¹³⁰.

La nefropatía diabética es una de las principales causas de morbilidad entre los pacientes con diabetes mellitus en todo el mundo y un problema actual de salud pública¹³¹ y económica^{132,133}.

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la efectividad del tratamiento antiproteínúrico del enalapril y el losartán, y al compararlos, poder determinar la mejor alternativa terapéutica para los pacientes con nefropatía diabética en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz. Pues, aunque algunos estudios evidencian que los ARA o IECA son más eficaces para reducir la proteinuria, otros presentan resultados discrepantes¹³⁴.

Características socio – demográficas de los pacientes en tratamiento con enalapril y losartán

Seclen SN et al¹³⁵, informaron que la prevalencia nacional estimada de diabetes en el Perú es 7,0%. La estimación de Lima metropolitana fue 8,4%, siendo el sexo femenino el más afectado. La prevalencia de diabetes fue mayor en las regiones costeras (8,2%). Datos que concuerdan con lo expuesto en el Atlas International Diabetes

Federation (IDF) en su Sexta Edición (2013) ¹³⁶, luego, la edición de 2014 del Atlas IDF actualizó la estimación nacional a 6,1%¹³⁷.

El presente estudio estuvo constituido en su mayoría por el sexo femenino 57% respecto al sexo masculino 43% (Tabla 1). Estos datos son similares a lo expuesto por Seclen SN et al¹³⁵, que indican una mayor prevalencia de diabetes en el sexo femenino.

El rango de edades en el grupo Enalapril fue de 44 a 63 años, con un promedio de edades de 55 años (51 ± 12.32) y del grupo Losartán fue de 47 a 61 años, con un promedio de edades de 54 (56 ± 10.41) (Tabla 1). Las edades mencionadas anteriormente se encuentran dentro del rango de edades de personas adultas con diabetes mellitus en el Perú expuesto por Seclen SN et al¹³⁵ que corresponde de 20 a 79 años.

El mayor porcentaje de pacientes en ambos grupos presentaban nefropatía diabética incipiente o en estado inicial (Grupo Enalapril: 79%, Grupo Losartán: 86%), los años de evolución de diabetes mellitus oscilaban entre 2 y 12 años en ambos grupos (Tabla 1), tiempo en el cual se llega a evidenciar microalbuminuria sin llegar a altos valores de excreción proteica; siendo la prevalencia más alta en mujeres que en hombres¹³⁸.

La Sociedad Peruana de Nefrología¹³⁹, en el 2010, evaluó la enfermedad renal crónica en pacientes procedentes de 23 centros de nefrología del país, donde encontraron que 19,29% eran diabéticos, y entre ellos 89,96% presentó microalbuminuria mediante la prueba de tira reactiva en una sola muestra. Cabe mencionar, que en el estudio no se especifica si la población estudiada son

pacientes con diabetes mellitus tipo 2 exclusivamente, pese a ello, la prevalencia obtenida fue elevada y similar a la reportada en nuestro estudio. Asimismo, en otros estudios, predominó la microalbuminuria respecto a la macroalbuminuria^{140,141}. Estas investigaciones concuerdan en gran medida con los resultados expuestos en el presente estudio. Lo que evidencia la gran importancia del manejo temprano de la nefropatía diabética en etapa inicial, para contrarrestar o detener las futuras complicaciones renales y evitar su progreso a una enfermedad renal en etapa terminal.

Vallon V et al¹⁴² informan que el porcentaje aproximado de pacientes con diabetes mellitus que llega a desarrollar nefropatía puede ser hasta el 40% tras 10-20 años de evolución. Zoungas et al¹⁴³. reporta que un tiempo mayor a 10 años desde el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 estuvo asociado a la nefropatía diabética y el desarrollo de eventos macrovasculares y microvasculares. Además, menciona que luego de cinco años de duración de diabetes mellitus tipo 2 incrementa el riesgo de un evento microvascular en 38%.

De manera similar Al-Rubeaan et al¹⁴⁴, evidenciaron que a partir de cinco años de enfermedad se incrementaba el riesgo de presentar nefropatía diabética y a partir de los 15 años este riesgo casi se cuadruplicaba.

Retnakaran et al¹⁴⁵, mostraron que los pacientes luego de 15 años del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 presentaban albuminuria en un 38% e insuficiencia renal en un 29%.

Por otro lado, en un estudio realizado en Argentina registraron que el 68,8% de la población con nefropatía diabética presentaban un tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 mayor o igual de ocho años¹⁴⁶.

A pesar de la gran diferencia entre la relación de prevalencia de nefropatía diabética y años de evolución entre los estudios previamente detallados, el presente estudio mostró datos dentro de los rangos establecidos por estos investigadores. El 21% del grupo Enalapril y el 14% del grupo Losartán, tenían 10 años o más con diabetes mellitus tipo 2 (Tabla 1) y presentaron en sus controles basales altas mediciones de proteinuria, catalogándolos en nefropatía diabética establecida. En comparación con otros estudios, la prevalencia de la nefropatía diabética reportada varía entre 20,3% y 56,1%^{147,148}. En estudios realizados en Latinoamérica se evidenció prevalencias de nefropatía diabética del 40%, 56% y 67% en Brasil¹⁴⁹, Argentina¹⁵⁰ y Paraguay¹⁵¹, respectivamente. Estos datos fueron superiores a los encontrados en el presente estudio y los ya mencionados anteriormente.

La nefropatía diabética es un importante problema de salud en el Perú comparado con otros países de la región, y es de vital importancia instaurar una política de prevención en pacientes con diabetes mellitus para evitar el desarrollo de complicaciones renales a futuro. La detección y tratamiento temprano en pacientes con nefropatía incipiente a diferencia de aquellos pacientes que presentan una nefropatía establecida, retrasa la progresión de la enfermedad y evita el uso de medicamentos inapropiados para tratar dicha condición; evidenciándose una diferencia significativa en el incremento o estabilización del filtrado glomerular y la disminución de la creatinina sérica, como lo demuestra Gomez-Huelgas R et al¹⁵².

Efecto antiproteinúrico del enalapril y el losartán

Una de las principales dianas para el tratamiento de la hipertensión arterial y para retrasar la progresión de la insuficiencia renal en la nefropatía diabética es el bloqueo del SRRA¹⁵³. Entre los diversos fármacos empleados para enlentecer la progresión de la nefropatía diabética, los IECA y los ARA-II, han demostrado enlentecer el deterioro de la función renal o reducir la proteinuria; por este motivo, los han recomendado distintas instituciones¹⁵⁴. Por esta razón se tomó un representante de los IECA (Enalapril) y un representante de los ARA (Losartán), se demostró la efectividad antiproteinúrica frente a la nefropatía diabética para determinar la mejor alternativa terapéutica de cada uno.

En el presente estudio se evidenció un efecto antiproteinúrico similar ($OR=1.34$ IC95% [0.29-6.18]), no significativo entre IECA y ARA (Enalapril: 26.13 ± 5.393 , Losartán: 28.82 ± 3.704) semejante a lo detallado por Kunz R et al¹⁵⁵ ($OR=0.99$; IC del 95%, 0.92-1.05 frente a $OR=1.08$; IC del 95%, 0.96-1.22).

Aunque existen escasos estudios diseñados para establecer las dosis óptimas de un IECA o ARA en relación a su potencial antiproteinúrico, Ho Song J et al¹⁵⁶, demostraron que el tratamiento con dosis bajas de IECA, es decir, una dosis por debajo de cualquier efecto antihipertensivo, reduce la proteinuria en pacientes normotensos con diabetes tipo 2.

En este estudio, los médicos tratantes emplearon 10mg de Enalapril y 50mg de Losartán en dosis única por día. Lo que fue imprescindible para obtener una baja presencia de reacciones adversas, evidenciar la efectividad de cada medicamento y

cerciorar la adherencia de tratamiento en los pacientes que fueron parte del presente estudio.

Efecto antiproteinúrico del losartán

El estudio RENAAL (*Reduction of endpoints in non-insulin dependent diabetes mellitus with the angiotensin II antagonist losartan*)¹⁵⁷ analizó 1.513 diabéticos tipo 2 con nefropatía, tratados con losartán o placebo además de su tratamiento antihipertensivo convencional, demostrando un retraso en la progresión de la enfermedad renal. Estos datos concuerdan con lo sucedido en el grupo Losartán, del presente estudio. Los 14 pacientes tratados con 50 mg/d de Losartán durante 12 semanas, experimentaron un descenso considerable de la proteinuria de 24 horas. Se obtuvieron 9 pacientes que mostraron una reducción de la proteinuria superior al 25% con respecto a los valores basales, siendo el porcentaje más alto de 42% y el más bajo de 27.83%, demostrándose un incremento considerable del efecto antiproteinúrico (15.79 ± 6.142 a 28.82 ± 3.704) (Tabla 6).

Una dosis mayor de ARA, podría considerar una mayor reducción de la proteinuria o su total desaparición como se demuestra en el estudio IRMA 2 (*Irbesartan in hypertensive, microalbuminuric, type 2 diabetic patients*)¹⁵⁸ en el cual se evidencia un mayor efecto antiproteinúrico al aumentar de una dosis de 150 mg/d a 300 mg/d de lbersartán.

Asimismo, otros ARA demostraron una reducción de la proteinuria, similar al presente estudio, como fue en el estudio MARVAL (*Microalbuminuria reduction with valsartan*)¹⁵⁹ que analizó el efecto de la administración de Valsartán sobre la excreción urinaria de albúmina, obteniéndose una reducción significativa de la albuminuria,

independientemente de los niveles de presión arterial; respaldando los resultados obtenidos en este estudio. Todas estas evidencias demuestran que, el uso de fármacos que bloquean específicamente el receptor de angiotensina II retrasa la progresión de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mostrando un beneficio renal independiente de la modificación de la presión arterial, como sucedió en el presente estudio.

Los datos recolectados en el grupo Losartán, darían una inclinación favorable como elección primaria de tratamiento para la nefropatía diabética, ya que respaldarían al estudio IDNT (*Irbesartan type 2 diabetic nephropathy trial*)¹⁶⁰ donde se analizó la morbilidad renal y cardiovascular y la mortalidad en pacientes con nefropatía diabética, demostrándose un efecto reno y cardioprotector independiente de los niveles de presión arterial.

Efecto antiproteinúrico del enalapril

En el presente estudio se determinó una reducción significativa de la proteinuria desde el primer mes de tratamiento con Enalapril. Se determinó una importante reducción de la proteinuria a las 12 semanas de tratamiento con Enalapril respecto a su basal. Se obtuvieron 8 pacientes que mostraron una reducción de la proteinuria superior al 25% con respecto a los valores basales, siendo el porcentaje más alto de 39.64% y el más bajo de 26.56%, demostrándose un incremento considerable del efecto antiproteinúrico (12.43 ± 5.350 a 26.13 ± 5.393) (Tabla 5).

Estos datos fueron similares a los expuestos por Ravid et al¹⁶¹, quienes observaron que el tratamiento con enalapril en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos

microalbuminúricos seguidos durante 7 años, se asociaba con una reducción del 42% de la proteinuria y demostraron que dicha reducción se reflejaba en la disminución del riesgo absoluto de desarrollar nefropatía diabética establecida y la suspensión del tratamiento se acompañaba de un nuevo empeoramiento de la función renal.

En este estudio, el farmacéutico participó de las consultas ambulatorias y el análisis de la situación clínica de los pacientes, junto con los médicos especialistas nefrólogos tratantes. Lo que permitió brindar información actualizada tanto de los tratamientos antiproteinúricos (IECA y ARA) como de la prevención de reacciones adversas futuras en pacientes con nefropatía diabética, mediante la mejor comprensión de reacciones adversas detectadas, reportadas y solucionadas en ambos grupos de tratamientos, ligadas a las dosis , frecuencia de tratamiento e interacciones con otros medicamentos; generando una mayor confianza y aceptación del farmacéutico en el equipo de salud de atención ambulatoria del servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz.

Adherencia al tratamiento

Respecto a la falta de adherencia o incumplimiento, por tener turnos laborales matutinos, por vergüenza a que sus compañeros de trabajo los vean tomando el medicamento, por olvido o por alguna molestia al momento de deglutir las pastillas, un reducido número de pacientes [grupo Enalapril: 2 pacientes (14.29%), grupo Losartán: 1 paciente (7.14%)] no fueron cumplidores al tratamiento (Tabla 7) y demostraron una mala adherencia al tratamiento (Tabla 8), al momento de ser

encuestados. Este mínimo porcentaje de pacientes no cumplidores/no adherentes resulta ser evidentemente menor en comparación a otros estudios, los cuales presentan un porcentaje de pacientes no adherentes o no cumplidores superior al 10%^{162,163}.

Respecto a la tolerabilidad, los resultados de este estudio favorecen al grupo Losartán, lo que concuerda con el estudio ONTARGET global donde se evidencia una superior tolerabilidad de los pacientes a los ARA en comparación a los IECA²².

Otro factor limitante que cabe tener en cuenta, fue la discontinuación temprana de tres pacientes en el grupo Enalapril por presentar reacciones adversas al tratamiento, aunque el número de pacientes discontinuadores del tratamiento fue menor que en otros trabajos¹⁶⁴.

Es importante señalar que un grupo significativo de pacientes no sabían la hora correcta ni los líquidos apropiados para tomar la medicación. Esto puede deberse a las creencias, actitudes, prejuicios y falta de interés por parte del paciente respecto a la medicación.

También, es importante destacar que se realizó un seguimiento directo y continuo de los pacientes, lo que permitió la comunicación directa con ellos o con su cuidador, facilitando la educación acerca del uso de los medicamentos y la importancia de la adherencia al tratamiento, durante la consulta ambulatoria.

Tanto el test de Test de Morisky-Green-Levine como el Test Haynes-Sackett, fueron de gran importancia para obtener información relevante sobre los problemas con la medicación que presentaron los pacientes, y poder entender con mayor detenimiento cómo se produjo en los pacientes la no adherencia y no cumplimiento al tratamiento,

respectivamente. Todo ello busca un incremento de la adherencia y cumplimiento al tratamiento, por ende, la mejora de la calidad de vida, sobrevida y expectativa de vida de las personas con nefropatía diabética como estrategia de promoción de la salud individual y la salud pública.

Limitaciones del estudio

Este estudio fue realizado en un nosocomio y un servicio de Nefrología. El pequeño tamaño muestral (28 pacientes en total divididos en dos grupos de 14 pacientes cada uno). El periodo de seguimiento corto (3 meses). Condiciones del estudio que harán necesario la realización de estudios multicéntricos, con un mayor tamaño muestral y un mayor periodo de tiempo, para lograr la mayor efectividad y seguridad de los IECA y ARA en pacientes con nefropatía diabética.

Actualmente existe un estudio en marcha llamado «STOP-ACEi»¹⁶⁵. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado controlado en el que se han incluido 410 pacientes con enfermedad renal crónica grado 4-5 con tratamiento con IECA, ARA2 o ambos. Se aleatorizan en dos brazos: control (continuar con el tratamiento con bloqueo del SRAA) o retirarlo, con 205 pacientes en cada uno. El seguimiento será de 3 años y el end point primario será valorar la evolución de la función renal. Probablemente el resultado de dicho estudio ayudará a esclarecer la decisión de tratamiento en este tipo de pacientes.

Finalmente, los datos obtenidos en este estudio, respaldan la importancia de contar con la mejor alternativa terapéutica cuando se realice el diagnóstico temprano de la nefropatía diabética (principal complicación microvascular de la Diabetes mellitus en el Perú) y forma parte de las primeras investigaciones en nefropatía diabética y de las complicaciones microvasculares de la Diabetes mellitus tipo 2, ámbitos descuidados de la Nefrología, en nuestro país.

VI. CONCLUSIONES

- Enalapril es efectivo como tratamiento antiproteinúrico en 57.14% de 14 pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética.
- Losartán es efectivo como tratamiento antiproteinúrico en 64.29% de 14 pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética.
- No existieron diferencias significativas entre la efectividad del tratamiento antiproteinúrico con enalapril o losartán, siendo ambos medicamentos una excelente alternativa terapéutica para los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética en el servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz.

VII. RECOMENDACIONES

- Ampliar el estudio de la efectividad del tratamiento antiproteinúrico en pacientes con nefropatía diabética con diferentes IECAS o ARA a los utilizados en el presente trabajo.
- Evaluar la dosis máxima antiproteinúrica con mayor seguridad de enalapril y losartán en pacientes con nefropatía diabética.
- Comparar en pacientes con nefropatía diabética, monoterapia versus terapia combinada de IECA y ARA II, para determinar el mejor efecto antiproteinúrico.
- Realizar el estudio de la efectividad del tratamiento antiproteinúrico en pacientes con nefropatía diabética de diferentes grupos poblacionales (Hipertensos, Obesos, Hipotiroideos, etc).
- Evaluar el impacto sobre los costos, la satisfacción y la calidad de vida de los pacientes en tratamiento antiproteinúrico con enalapril y losartán, con el objetivo de, mejorar la calidad de la atención en salud, expandir la participación del farmacéutico y hacer más evidentes los beneficios de la incorporación de un farmacéutico en el equipo de salud.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D, Grunfeld JP, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney International*. 2003; 63:1499–1507.
2. Lam DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012;19(2):93–96.
3. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care.* 2013; 36:3620–3626.
4. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(2):302–308.
5. De Jong PE, Gansevoort RT. Focus on microalbuminuria to improve cardiac and renal protection. *Nephron Clin Pract.* 2009;111: 204–210.
6. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systemic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:8–20.
7. Lewis EJ, Lewis JB. ACE inhibitors versus angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: is there a winner?. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2004; 15:1358–1360.
8. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan.* *Lancet.* 2002; 360:752–60.
9. Prakash, Jai. Updates in The Management of Diabetic Nephropathy. *Clinical Queries: Nephrology.* 2015; 34:9–14.
10. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014;37(10):2864-2883.
11. Herrera-Anazco P, Mezones-Holguin E, Hernandez AV. Global kidney disease. *Lancet.* 2013;382(9900):1243-1244.
12. Herrera-Anazco P, Palacios- Gillen M, Hernandez AV. Alta tasa de interrupción de hemodiálisis en pacientes del Hospital Nacional 2 de Mayo de Perú. *Rev Nefrol Dial Transpl.* 2014;34(2): 94-98.
13. Loza C, Cieza J, Nuñez C, Blas K. ¿Llegan oportunamente los pacientes con nefropatía diabética al servicio de Nefrología del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo enero 2011-enero 2012?. *Acta Med Per.* 2013; 30 (2) :57-62.
14. Herrera – Añazco P, Hernández AV, Mezones – Holguin E. Diabetes mellitus y nefropatía diabética en el Perú. *Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2015; 35 (4): 229-237.
15. Di Benedetto A, Marcelli D, Cerino F, Giordana G. The value of early referral in the management of chronic kidney disease: NephroCare's eight years of interaction with general practitioners. *G Ital Nefrol.* 2010; 27(52):17- 22.
16. Crawford PW, Lerma EV. Treatment options for end stage renal disease. *Prim Care.* 2008; 35 (3): 407-432.

17. Sociedad Peruana de Endocrinología. Guía peruana de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Complicaciones renales. Primera edición: Lima, Perú; 2008; 1: 69-76.
18. Ministerio de Salud del Perú. Guía de práctica clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. Lima, Perú: MINSA; 2016.
19. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, manejo y control de dislipidemias, complicaciones renales y oculares en personas con diabetes mellitus tipo 2. Lima, Perú; MINSA; 2017.
20. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med*. 2010; 345:861–869.
21. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17: 597–601.
22. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008; 372:547–553.
23. Andersen S, Rossing P, Juul TR, Parving HH: Optimal dose of losartan for renoprotection in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11:112.
24. Barry M, Brenner BM, et al. Effects of Losartán on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345(12):1.
25. Laverman GD, Henning RH, DeJong PE, Navis G, De Zeeuw D. Optimal Antiproteinuric Dose of Losartan in Nondiabetic Patients with Nephrotic Range Proteinuria. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001.38(6):1381-1384.
26. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Rutkowski B. Efecto protector renal de dosis bajas de Losartán y Enalapril. *Am J Nephrol*. 2002. 22:356-362.
27. Saxena R, Elbers CC, Guo Y, Peter I, Gaunt TR, Mega JL, et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 39 studies identifies type 2 diabetes loci. *Am J Hum Genet*. 2012; 90:410–25.
28. Bi Y, Wang T, Xu M, Xu Y, et al. Advanced research on risk factors of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(2):32–39.
29. Da Rocha J, Ogurtsova K, Linnenkamp U, et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;117:48–54.
30. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011; 378:31–40.
31. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103:137–149.

32. Martínez MA, Carmona R, Prado FJ, Sarría A. Incidence and prevalence of diabetes in an adult population of Madrid (Spain): A study using computerized medical records in primary care. *Gac Sanit.* 2013; 27:284-285.
33. Lin J, Marcum CS, Myers MF, et al. Put the family back in family health history: a multiple-informant approach. *Am J Prev Med.* 2017; 52:640–644.
34. Palacios A, Durán M, Obregón O. Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.* 2012; 10:34–40.
35. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-1053.
36. Barcelo A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ.* 2003;81(1):19-27.
37. Arredondo A, De Icaza E. Costos de la diabetes en América Latina: evidencias del caso mexicano. *Value in Health.* 2011;14(5):85-88.
38. Molitch ME, De Fronzo RA, Franz MJ, Keane WF, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(1):79-83.
39. Burgmann K, Fatio SA, Jordi B, Rutishauser J. Medical care of type 2 diabetes mellitus in light of international and national recommendations: A retrospective analysis. *Swiss Med Wkly.* 2013; 143:1387.
40. Joy SM, Little E, Maruthur NM, Purnell TS. Patient preferences for the treatment of type 2 diabetes: A scoping review. *Pharmacoeconomics.* 2013; 31:877-892.
41. U.K. Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control. *Lancet.* 1999; 22:1125-1136.
42. Simo R, Hernández C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res.* 2015; 48:160-180.
43. Cano-Pérez JF, Franch J, M. Mata. Guía de tratamiento de la diabetes tipo 2 en atención primaria. Elsevier. 2004; 84 (8174):823-4.
44. Sereday M, Damiano M, Lapertosa S. Complicaciones crónicas en personas con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico. *Endocrinol Nutr.* 2008; 55:64-68.
45. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD007333.
46. Sereday M et al. Complicaciones crónicas en personas con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico. *Endocrinol Nutr.* 2008;55(2):64-68.
47. J.A. Gimeno Orna. Complicaciones macrovasculares de la diabetes. Evaluación del riesgo cardiovascular y objetivos terapéuticos. Estrategias de prevención y tratamiento. *Medicine.* 2016;12(17):947-957.
48. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358:580-591.
49. Evans J, Wang J, Morris A. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ.* 2002; 324:939-943.

50. Cano JF, Baena-Díez LM, Franch J, Vila J, et al. Long term cardiovascular risk in type 2 diabetes compared to non-diabetic first acute myocardial infarction patients. A population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care*. 2010; 33:2004-2009.
51. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease mortality in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001; 161:1717-1723.
52. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:954-960.
53. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*. 2016; 39(1):72-80.
54. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester diabetic neuropathy study. *Neurology*. 1993;43(4):817-824.
55. Van Dieren S, Beulens JW, Van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur. J. Prev. Rehabil*. 2010;17(1): 3–8.
56. Gallagher H, Suckling RJ. Diabetic nephropathy - where are we on the journey from pathophysiology to treatment?. *Diabetes Obes Metab*. 2016.
57. Fineberg D, Jandeleit-Dahm KA, Cooper ME. Diabetic nephropathy: diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(12):713-723.
58. Karalliedde J, Vibert GC. *Diabetic nephropathy*. Oxford University Press. 2011; 2:1.
59. American Diabetes A. Executive summary: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37(1):5-13.
60. Home P, Mant J, Diaz J, Turner C. Management of type 2 diabetes: summary of updated NICE guidance. *Br Med J* 2008; 336: 1306-1308.
61. Karalliedde J, Viberti G. Proteinuria in diabetes: bystander or pathway to cardiorenal disease?. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 2020-2027.
62. Nguyen DV, Shaw L, Grant M. Inflammation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Front Endocrin*. 2012; 3:170.
63. Tabaei BP, Al-Kassab AS, Ilag LL, Zawacki CM. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy?. *Diabetes Care*. 2001; 24:1560-1566.
64. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care*. 2017; 40:88–98.
65. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348:2285–2293.
66. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, et al. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19: 2784–2788.
67. Solini A, Penno G, Bonora E, et al. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE). Italian multicenter study. *Diabetes Care*. 2012; 35:143–149.

68. Thorn LM, Gordin D, Harjutsalo V, et al. The presence and consequence of nonalbuminuric chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38:2128–2133.
69. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(1):94-98.
70. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med*. 1984; 311: 89-93.
71. Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ, Argyropoulos A. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1: 1430-1432.
72. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol*. 1982;100:550-555.
73. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-393.
74. CKD Work Group. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3:1-150.
75. Sharaf El Din UA, Salem MM, Abdulazim DO. Stop chronic kidney disease progression: time is approaching. *World J Nephrol*. 2016;5(3):258–273.
76. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16: S30–3.
77. Koga M, Murai J, Morita S, Saito H, Kasayama S. Comparison of annual variability in HbA1c and glycated albumin in patients with type 1 vs. type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 211-213.
78. Takahashi S, Uchino H, Shimizu T, Kanazawa A, Tamura Y, et al. Comparison of glycated albumin (GA) and glycated hemoglobin (HbA1C) in type 2 diabetic patients: usefulness of GA for evaluation of short-term changes in glycemic control. *Endocr J* 2007; 54: 139-144.
79. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1976; 295: 417-420.
80. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998; 352: 837-853.
81. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 28: 103-117.
82. Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy?. *Diabet Med*. 2008;25(2):25–29.
83. Gosmanov AR, Lu JL, Sumida K, Potukuchi PK, et al. Synergistic association of combined glycemic and blood pressure level with risk of complications in US veterans with diabetes. *J Hypertens*. 2016;34 (5):907–913.

84. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med.*1996; 156:286-289.
85. Burnier M, Zanchi A. Blockade of the rennin-angiotensin-aldosterone system: a key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. *J Hypertens.* 2006;24:11-25.
86. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and meta regression. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52:475-85.
87. Sato A, Hayashi K, Naruse S, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension.* 2003; 41:64-68.
88. Epstein M. Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogating progressive renal disease. *Am J Med.* 2006; 119:912-919.
89. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK. Renin inhibition with aliskiren: where are we now and where are we going?. *J Hypertens.* 2006; 24:243-256.
90. Parving HH, Person F, Lewis JB, Lewis EJ. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008; 358:2433-2446.
91. Kalra S, Singh V, Nagrale D. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the glomerulus: A review. *Adv Ther.* 2016; 33:1502–18.
92. National Kidney Foundation: K/DOQI. Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43 (1):1-290.
93. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.*1993.329:1456-1462.
94. Hollenberg NK, Osei SY, Lansang MC, Price DA. Salt intake and non-ACE pathways for intrarenal angiotensin II generation in man. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2001; 2:14-18.
95. Arakawa K. Serine protease angiotensin II systems. *J Hypertens.*1996.14:3-7.
96. Hanon S, Vijayaraman P, Sonnenblick EH, Le Jemtel TH. Persistent formation of angiotensin II despite treatment with maximally recommended doses of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000; 1:147-150.
97. Lapinski R. Angiotensin II modulates glomerular capillary permeselectivity in rat isolated. *Kidney. J Am Soc Nephrol.* 1996;77: 653-660.
98. Ellis D. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr.* 2003;143: 89-97.
99. Cherney DZI, Scholey JW, Jiang S, Har R, et al. The effect of direct renin inhibition alone and in combination with ACE inhibition on endothelial function, arterial stiffness, and renal function in type 1 diabetes. *Diabetes Care.*2012;35:2324–2330.
100. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med.*1996; 334:939-945.

101. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997; 349:1857-1863.
102. Thomas DM, Hillis AN, Coles GA, Davies M. Enalapril can treat the proteinuria of membranous glomerulonephritis without detriment to systemic or renal hemodynamics. *Am J Kidney Dis*. 1991; 18:38-43.
103. Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C, Bertani T. Angiotensin converting enzyme-inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J Clin Invest*. 1990; 85:541-549.
104. Schiller B, Moran J. Focal glomerulosclerosis in the remnant kidney model. An inflammatory disease mediated by cytokines. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12:430-437.
105. Taal MW, Chertow GM, Rennke HG, et al: Mechanisms underlying renoprotection during renin-angiotensin system blockade. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001; 280:343-355.
106. Satirapoj B, Kaewput W, Supasynhd O, Ruangkanchanasetr P. Effect of sulodexide on urinary biomarkers of kidney injury in normoalbuminuric type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Diabetes Res*. 2015.
107. DeZeeuw D, Akizawa T, Audhya P. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2003; 369:2492–2503.
108. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, De Zeeuw D, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 367:2204–2213.
109. Muskiet MH, Van Raalte DH, Van Bommel EJ, Smits MM. Understanding EMPAREG OUTCOME. *Diabetes Endocrinol. Lancet*. 2015; 3:928–929.
110. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Ginebra.2004.
111. López Romero LA, Romero Guevara SL, Parra DI, Rojas Sánchez LZ. Adherencia al tratamiento: Concepto y medición. *Hacia promoc. salud*. 2016; 21(1): 117-137.
112. Codina C, Martínez M, Tuset M, Del Cacho E, Martín MT, Miró JM, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:484-90.
113. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de test de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008; 40(8): 413-418.
114. García-Jiménez E, Amariles P, Machuca M, Parras-Martín M, et al. Incumplimiento, problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación: causas y resultados en el seguimiento farmacoterapéutico. *Ars Pharm*. 2008;49(2):145-157.
115. Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Chamorro A, García-Jiménez E. Incumplimiento terapéutico en pacientes en seguimiento farmacoterapéutico mediante el método Dáder. *Pharm Care Esp*. 2006;8(2): 62-68.
116. Fernández LC, Barón B, Vázquez B, Martínez T, et al. Errores de medicación e incumplimiento terapéutico en ancianos polimedicados. *Farm Hosp*. 2006;30: 280-283.

117. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24: 67-74.
118. Méndez N, Del Valle MO, López ML, López I. Descripción del cumplimiento farmacológico antihipertensivo y de sus determinantes psicosociales. *Pharm Care Esp*. 2006;8(5):199-252.
119. Campos A, García Y, Giner A, Díaz M. Estudio de la adherencia al tratamiento en asmáticos: 2ª evaluación (Proyecto Segaria 1993-1995). *Rev Calidad Asistencial*. 1996; 11(2): 215-219.
120. Rodríguez Chamorro MA. Efecto de la actuación farmacéutica en la adherencia del tratamiento farmacológico de pacientes ambulatorios con riesgo cardiovascular. Universidad de Granada. 2009.
121. Morales E, Huerta A, Gutiérrez E. Efecto antiproteinúrico del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en los pacientes obesos. ¿Cuál es la opción terapéutica más eficaz?. 2009;29(5):421-429.
122. Martínez-González M, Sánchez-Villegas A, López del Burgo C. Introducción a los modelos multivariantes. *Bioestadística amigable*. 2006; 685-750.
123. Schmidt CO, Kohlmann T. When to use the odds ratio or the relative risk? *Int J Public Health*. 2008;53(3):165–167.
124. O'Connor AM. Interpretation of odds and risk ratios. *J Vet Intern Med*. 2013;27(3):600-603.
125. Knol MJ, Duijnhoven RG, Grobbee DE, Moons KG, Groenwold RH. Potential misinterpretation of treatment effects due to use of odds ratios and logistic regression in randomized controlled trials. *PLoS One*. 2011;6(6):e21248.
126. Martínez-González M, De Irala-Estévez J, Guilléngrima F. ¿Qué es una Odds ratio?. *Med Clin*. 1999;112:416-422.
127. Bland Jm, Altman Dg. Statistics notes. The Odds ratio. *BMJ*. 2000; 320:1468.
128. Rodríguez A, Barrot J, Franch J, Mundet X. Impact of chronic kidney disease on the prevalence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol*. 2014; 15:150.
129. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351:1296- 1305.
130. Matsushita K, Van der Velde M, Astor BC, Woodward M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375:2073-2081.
131. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93: 137–188.
132. Gordoís A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A. The health care costs of diabetic nephropathy in the United States and the United Kingdom. *J Diabetes Complicat*. 2004; 18:18-26.
133. Nichols GA, Vupputuri S, Lau H. Medical care costs associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2011;34:2374-2378.

134. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25:1751-1762.
135. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2015; 3:110.
136. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas: sixth edition. 2013. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf (Revisado el 6 Agosto 2018).
137. Aschner P, Aguilar-Salinas C, Aguirre L, et al., IDF Diabetes Atlas. Diabetes in South and Central America: an update. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103:238–243.
138. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, et al., Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. 2000; 58:302–311.
139. National Campaign of World Kidney Day 2010. Peruvian Society of Nephrology. Microalbuminuria in adult outpatients not receiving nephrological care and with risk factors for chronic kidney disease in peruvian nephrology departments. *Nefrologia*. 2012;32(2):180-186.
140. Lou LM, Campos B, Cuberes M, Gracia O, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en atención primaria. *Nefrología*. 2010;30(5):552–556.
141. Rodriguez A, Garre J, Franch J, Diez J. Red GDPS Study Group. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol*. 2013; 14:46.
142. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: The tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol*. 2012; 74:351–375.
143. Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, et al. ADVANCE Collaborative group. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(12):2465-2474.
144. Al-Rubeaan K, Youssef AM, Subhani SN, Ahmad NA, et al. Diabetic nephropathy and its risk factors in a society with a type 2 diabetes epidemic: a Saudi National Diabetes Registry-based study. *PLoS One*. 2014;9(2):e88956.
145. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI. UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006;55(6):1832-1839.
146. Marchetto R, Zamer J, Agostini M. Prevalencia de nefropatía en pacientes diabéticos tipo 2. *Rev Med Rosario*. 2012; 78:118-124.
147. Litwak L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, et al. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):57.
148. Ali A, Iqbal F, Taj A, Iqbal Z, et al. Prevalence of microvascular complications in newly diagnosed patients with type 2 diabetes. *Pak J Med Sci*. 2013;29(4):899-902.

149. Borges NB, Ferraz MB, Chacra AR. The cost of type 2 diabetes in Brazil: evaluation of a diabetes care center in the city of Sao Paulo, Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):122.
150. Marchetto R, Zamer J, Agostini M. Prevalencia de nefropatía en pacientes diabéticos tipo 2. *Rev Med Rosario*. 2012; 78:118-124.
151. Ortega F. Prevalencia y características clínicas de la nefropatía diabética. *Rev Nac Itauguá*. 2013;5(1):18-27.
152. Gomez-Huelgas R, Martinez-Castelao A, Artola S, Gorriz JL. Consensus document on treatment of type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014;34:34-45.
153. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, Van Bommel EJ, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: Mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28:1023–1039.
154. Pasko N, Toti F, Strakosha A, Thengjilli E, et al., Prevalence of microalbuminuria and risk factor analysis in type 2 diabetes patients in Albania: the need for accurate and early diagnosis of diabetic nephropathy. *Hippokratia*. 2013; 17:337–341.
155. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008; 148:30-48.
156. Ho Song J, Ho Cha S, Jae Lee H, Woo Lee S, Ho Park G, et al. Effect of low-dose dual blockade of renin–angiotensin system on urinary TGF- β in type 2 diabetic patients with advanced kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(1): 683–689.
157. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney International* 2003; 63:1499–507.
158. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345:870–878.
159. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria Reduction with Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002; 106:672-678.
160. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2001; 345:851-860.
161. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med*. 1996; 156:286–289.
162. Schmid H, Hartmann B, Schiffel H. Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing diabetic nephropathy: a critical review of the literature. *European Journal of Medical Research* 2009; 14:185-190.
163. Ritz E, Zeng X. Diabetic nephropathy - epidemiology in Asia and the current state of treatment. *Indian J. Nephrol*. 2011;21:75–84.

164. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, et al. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med*. 2007; 167:1930-1936.
165. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, Valente M, et al. Multicenter randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31:255–261.

Anexo 2: Test de cumplimiento autocomunicado o Test de Haynes – Sackett

Test de cumplimiento autocomunicado o Test de Haynes – Sackett	
1.	La mayoría de pacientes tienen dificultades en tomar todos sus comprimidos.
2.	¿Tiene usted dificultad en tomar los suyos? Si: Incumplidor (método fiable)
Si responde que no:	
3.	¿Cómo los toma (todos los días, muchos días, algunos días, pocos días o rara vez)?
4.	Muchas personas tienen dificultad en seguir los tratamientos, ¿Por qué no me comenta cómo le va a usted?

Anexo 3: Test de Morisky – Green – Levine

Test de Morisky – Green – Levine	
1.	¿Deja de tomar alguna vez los medicamentos para tratar su enfermedad?
2.	¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
3.	Cuando se encuentra bien, ¿Deja de tomar la medicación?
4.	Si alguna vez le sienta mal, ¿Deja usted de tomarla?

Se considera cumplidor si se responde de forma correcta a las 4 preguntas:
NO/SI/NO/NO

Anexo 4: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto: “Efectividad del tratamiento antiproteínúrico del Enalapril y Losartán en pacientes con Nefropatía Diabética en el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, en el periodo Agosto – Octubre 2017”.

Investigador Principal: Bachiller Q.F. Eduardo André Evangelista Tenorio

Servicio o Departamento: Servicio de Nefrología

Este formulario de consentimiento puede contener algunas palabras que usted probablemente no entiende. Por favor pida explicación al investigador para que lo asesore. Antes de tomar la decisión de participar en la investigación lea atentamente este formulario.

1. Usted ha sido invitado(a) a participar en un proyecto de investigación bajo la supervisión del Bachiller Eduardo André Evangelista Tenorio, en el Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz. El propósito de esta investigación es determinar la efectividad del tratamiento antiproteínúrico del Enalapril y Losartán, comparar los resultados de los mismos para así poder establecer una alternativa eficaz para el tratamiento de dicha patología.
2. Su participación incluye:
 - a) Una entrevista de aproximadamente 15 minutos de duración que será realizada por el investigador, durante la consulta ambulatoria. La información suministrada en la entrevista es confidencial.
 - b) Una entrevista telefónica de aproximadamente 15 minutos de duración que será realizada por el investigador, a los 28 ± 2 días después que usted ha recibido tratamiento antiproteínúrico con Enalapril o Losartán. La cual se repetirá cada 4 semanas hasta completar 12 semanas de tratamiento.
 - c) Las preguntas personales para conocer su estado de salud actual e historia clínica pueden ser tediosas y embarazosas. Usted puede discutir las con el entrevistador, y puede decidir no responder a determinadas preguntas o no continuar con su participación. Tanto las respuestas como la información que usted suministre son confidenciales.
 - d) Los datos recolectados en la investigación son estrictamente confidenciales. La identificación de su ficha de datos será por medio del registro de las primeras siglas de sus nombres y apellidos. Esto prevendrá que el investigador conozca la identidad del paciente. Las personas fuera del proyecto de investigación con los pacientes en el estudio.
3. Beneficios para usted: Usted estará haciendo una libre y generosa participación para la investigación que podrá ser beneficiosa para el tratamiento de la Nefropatía Diabética y la elección del medicamento más eficaz para dicho mal, en el servicio de Nefrología y por ende, para todo el hospital. El investigador lo considera a usted como un importante colaborador y le agradecerá su decisión de participar en este estudio.
4. La participación es voluntaria y usted puede rehusarse de participar o retirarse de la investigación en cualquier momento sin ninguna penalidad.

Si tiene preguntas o preocupaciones sobre este estudio, o si experimenta cualquier problema, puede llamar:

Bachiller Q.F. Eduardo André Evangelista Tenorio. Celular: 963800244

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz.

He leído este formulario, se me ha explicado su contenido y he tenido la oportunidad de hacer preguntas. Entiendo que puedo rechazar participar o retirarme del estudio en cualquier momento, sin perder ningún derecho que pueda afectar mi atención de salud. Doy libremente mi consentimiento para participar. Este consentimiento es válido a menos y hasta que yo le revoque.

Nombre del paciente:
Número de DNI:



Firma:

Anexo 5: Prueba de Hipótesis

HUELLA DIGITAL

Se presentan los resultados estadísticos de la presente investigación a nivel inferencial para el contraste de la hipótesis planteada en la investigación para dar un sustento estadístico concluyente de la confirmación de los resultados. Se ha procedido a cumplir con el supuesto de la prueba para el uso adecuado de las técnicas estadísticas.

Prueba de Normalidad**Hipótesis:**

H_0 : Los datos referentes al estudio siguen una distribución normal.

H_1 : Los datos referentes al estudio no siguen una distribución normal.

Nivel de significancia: Alfa = 5%

Tabla 11. Prueba de normalidad según tratamiento

Tratamiento		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	p	Estadístico	gl	p
Enalapril	Proteinuria1	,194	14	,159	,928	14	0,287
	Proteinuria2	,176	14	,200*	,938	14	0,389
	Proteinuria3	,164	14	,200*	,929	14	0,299
Losartán	Proteinuria1	,143	14	,200*	,943	14	0,455
	Proteinuria2	,164	14	,200*	,953	14	0,607
	Proteinuria3	,109	14	,200*	,983	14	0,988

Nota: *P-valor <0.05 "Significativo"

Hipótesis general**Hipótesis nula**

Ho: No existe diferencia en el perfil de los pacientes según tiempo.

Hipótesis alternativa

Ha: Existe diferencia en el perfil de los pacientes según tiempo.

Nivel de significancia: $\alpha = 5\%$

Estadística de prueba:

$$t = \frac{\bar{d} - \mu_d}{\frac{S_d}{\sqrt{n}}}, \text{ con } n-1 \text{ grados de libertad}$$

Donde:

d: Diferencia individual entre los dos valores en un solo dato pareado.

μ_d : Valor medio de las diferencias d para la población de todos los datos apareados.

\bar{d} : Valor medio de las diferencias d para los datos muestrales apareados.

S_d : Desviación estándar de las diferencias d para la muestra de datos apareados.

n: Número de pares de datos.

Regla de decisión:

Si: $t_c > t_{(\alpha, n-1)}$ ó p-valor $< \alpha$, entonces se rechaza Ho

Hipótesis nula

Ho: No existe diferencia en el perfil clínico de los pacientes según tratamiento (Enalapril y Losartán)

Hipótesis alternativa

Ha: Existe diferencia en el perfil clínico de los pacientes según tratamiento (Enalapril y Losartán)

Nivel de significancia: $\alpha = 5\%$

Estadística de prueba:

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{\frac{s_p^2}{n_1} + \frac{s_p^2}{n_2}}}, \text{ con } n_1 + n_2 - 2 \text{ grados de libertad}$$

Regla de decisión: Si: $t_c > t_{(\alpha, n-1)}$ ó p-valor $< \alpha$, entonces se rechaza Ho

Tabla 12. Comparación de los resultados de laboratorio evaluados durante el tratamiento con Enalapril

Perfil	Variables	Media	D.S.	t	gl	p
RENAL	UREA - U3	1.11	7.14	.58	13	0.569
	CREATININA - C3	.02	.07	1.18	13	0.258
	DEPURACIÓN DE CREATININA - DP3	-1.58	9.41	-.63	13	0.542
	PROTEINÚRIA DE 24h – P24h3	57.29	25.94	8.26	13	0.000**
HEPÁTICO	TGO - TGO3	-.29	4.49	-.24	13	0.815
	TGP - TGP3	3.04	10.05	1.13	13	0.278
	ALBÚMINA - ALB3	-.11	.38	-1.07	13	0.303
	PROTEÍNAS TOTALES - PT3	-.20	.45	-1.63	13	0.126
LIPÍDICO	COLESTEROL TOTAL - CT3	2.21	27.38	.30	13	0.767
	TRIGLICÉRIDOS - TG3	4.29	27.71	.58	13	0.573
	LDL - LDL3	3.07	14.23	.81	13	0.434
	HDL - HDL3	-4.43	13.37	-1.24	13	0.237
DIABETES MELLITUS TIPO 2	GLUCOSA PREPRANDIAL - G3	.06	.66	.37	13	0.721
	HbA1c - HB3	18.29	20.96	3.26	13	0.006**
	PAM - PAM3	2.36	3.30	2.68	13	0.019*
	IMC - IMC3	-.15	.67	-.84	13	0.414
	Efecto Antiproteinúrico – EAP3	-13.70	4.83	-10.61	13	0.000**

Nota: *P-valor <0.05 "Significativo"

Tabla 13. Comparación de los resultados de laboratorio evaluados durante el tratamiento con Losartán

Perfil	Variables	Media	D.S.	t	gl	p
RENAL	UREA - U3	.18	7.80	.09	13	0.933
	CREATININA - C3	.02	.11	.72	13	0.483
	DEPURACIÓN DE CREATININA - DP3	-3.05	14.12	-.81	13	0.433
	PROTEINÚRIA DE 24h – P24h3	53.14	24.24	8.20	13	0.000**
HEPÁTICO	TGO - TGO3	1.16	4.43	.98	13	0.346
	TGP - TGP3	3.76	7.32	1.92	13	0.077
	ALBÚMINA - ALB3	.12	.28	1.67	13	0.118
	PROTEÍNAS TOTALES - PT3	.13	.35	1.43	13	0.176
LIPÍDICO	COLESTEROL TOTAL - CT3	2.00	31.61	.24	13	0.817
	TRIGLICÉRIDOS - TG3	23.43	56.12	1.56	13	0.142
	LDL - LDL3	5.86	23.68	.93	13	0.372
	HDL - HDL3	.29	4.48	.24	13	0.815
DIABETES MELLITUS TIPO 2	GLUCOSA PREPRANDIAL - G3	6.44	23.91	1.01	13	0.332
	HbA1c - HB3	9.43	14.20	2.48	13	0.027*
	PAM - PAM3	2.29	4.70	1.82	13	0.092
	IMC - IMC3	-.13	.69	-.69	13	0.503
	Efecto Antiproteinúrico – EFAP3	-13.03	11.27	-4.33	13	0.001**

Nota: *P-valor <0.05 "Significativo"

Tabla 14. Comparación de variables significativas entre el grupo Enalapril y el grupo Losartán.

	t	Grados de libertad	p	95% de I.C de la diferencia	
				Límite Inferior	Límite Superior
Efecto Antiproteinúrico Enalapril	-,807	26	0,427	-11,89580	5,18837
Efecto Antiproteinúrico Losartán	-,805	26	0,428	-9,55538	4,17681
Proteinuria de 24h Enalapril	-,218	26	0,829	-66,41675	53,70246
Proteinuria de 24h Losartán	-,444	26	0,661	-59,12526	38,12526
HbA1c Enalapril	,380	26	0,707	-13,55577	19,69863
HbA1c Losartán	-1,531	26	0,138	-13,55585	1,98442
PAM Enalapril	,490	26	0,628	-2,51172	4,08315
PAM Losartán	1,193	26	0,244	-,51682	1,94540

Nota: *P-valor <0.05 "Significativo"